EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

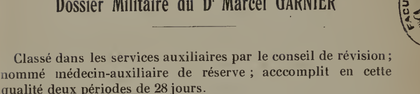
DU

Dr Marcel GARNIER
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS



PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913



Dossier Militaire du D[r] Marcel GARNIER

Classé dans les services auxiliaires par le conseil de révision ; nommé médecin-auxiliaire de réserve ; acccomplit en cette qualité deux périodes de 28 jours.

Versé sur sa demande dans le service armé le 11 août 1914.

Nommé médecin aide-major de 2e classe le 7 septembre 1914 et affecté à l'hôpital militaire Bégin, annexe de Saint-Maurice.

Affecté à la réserve du personnel sanitaire de la 3e armée le 30 octobre 1915 et attaché à l'hôpital central militaire de Bar-le-Duc

Nommé médecin-major de 1re classe par décret du 9 mars 1916.

Nommé chevalier de la Légion d'honneur le 29 décembre 1916 avec le motif suivant : « Praticien très distingué, chercheur infatigable, joignant à une valeur professionnelle exceptionnelle le plus grand dévouement aux blessés auxquels il consacre tout son temps. A rendu depuis le début des hostilités les services les plus signalés ».

Nommé médecin consultant de la 2e armée le 5 janvier 1917.

Affecté au Centre hospitalier de Souilly, le 18 mai 1917.

Cité à l'ordre du Service de Santé de l'armée (croix de guerre avec étoile de bronze) le 28 novembre 1918 : « a par sa haute compétence, son dévouement et son zèle, rendu les plus grands services à l'armée. S'est dépensé sans compter, se rendant en toute première ligne pour procéder aux enquêtes médicales et contrôler les mesures d'hygiène prescrites, même pendant les périodes de bombardement. En particulier, a été exposé à un violent bombardement le 17 août 1918, au ravin du Bois en T, position 85 ».

Affecté au G. M. P. le 10 décembre 1918.

Mis en congé illimité sans solde le 23 décembre 1918.

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS
(SUITE)

1913. Admissible au concours d'agrégation (Section de médecine, Faculté de Paris).

1919. Chef des travaux pratiques de médecine expérimentale à la Faculté de médecine de Paris.

ENSEIGNEMENT

Conférences de bactériologie à l'Institut de médecine coloniale (1913, 1919).

Conférences aux travaux pratiques de médecine expérimentale (1er semestre 1918-1919 et 1919-1920).

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

(SUITE)

---

136. **Les lois générales de l'hérédité.** *Progrès médical*, 18 octobre 1913.

137. **Dilatation des bronches d'origine congénitale chez une femme de 38 ans.** *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 décembre 1913.

138. **Action de l'extrait thyroïdien sur la glycosurie adrénalinique** (en collaboration avec M. SCHULMANN). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 21 février 1914.

139. **Le réflexe oculo-cardiaque dans la grossesse** (en collaboration avec M. LÉVI-FRANCKEL). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 25 avril 1914.

140. **Une épidémie de rougeole à forme anormale : la fièvre paramorbilleuse** (en collaboration avec M. LÉVI-FRANCKEL). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 juin 1914.

141. **Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire** (en collaboration avec M. SCHULMANN). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 juillet 1914.

142. **Action des extraits combinés de surrénal et d'hypophyse sur la sécrétion urinaire** (en collaboration avec M. SCHULMANN). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 18 juillet 1914.

143. **Modification du réflexe oculo-cardiaque sous l'influence de la gestation : le syndrome sympathicotonique de la grossesse** (en collaboration avec M. LÉVI-FRANCKEL). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 24 juillet 1914.

144. **Méningite cérébro-spinale à bacilles d'Eberth chez un nouveau-né de 3 semaines** (en collaboration avec Mme HOVELACQUE). *Le Nourrisson*, juillet 1914.

145. **L'élimination par l'urine des pigments biliaires au cours des ictères infectieux** (en collaboration avec M. MAGNENAND). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1er avril 1916.

146. **Les dérivés de la bilirubine dans l'urine des ictériques** (en collaboration avec M. MAGNENAND). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 15 avril 1916.

147. **L'élimination par les fèces des pigments biliaires et de leurs dérivés au cours des ictères infectieux** (en collaboration avec M. MAGNENAND). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 6 mai 1916.

148. **Les formes sévères de l'ictère infectieux.** *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 12 mai 1916.

149. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare) 6e édition, mai 1916.

150. **L'ictère infectieux à recrudescence fébrile.** *Presse médicale*, 31 août 1916.

151. **La transmission au cobaye de l'ictère infectieux primitif.** *Comptes rendus de la Société de biologie*, 4 novembre 1916.

152. **L'ictère infectieux primitif à phénomènes généraux prédominants.** *Paris médical*, novembre 1916.

153. **Le fonctionnement des reins dans l'ictère infectieux primitif** (en collaboration avec M. Gerber). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 16 décembre 1916.

154. **L'ictère infectieux à spirochètes** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 22 décembre 1916.

155. **La recherche des spirochètes ictérigènes dans l'urine de l'homme et du cobaye** (en collaboration avec M. Reilly). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 6 janvier 1917.

156. **Action de la bile sur la virulence de « Spirochœta ictérohémorragiæ »** (en collaboration avec M. Reilly). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 6 janvier 1917.

157. **Les formes légères de la spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 19 janvier 1917.

158. **La recherche des substances immunisantes chez les convalescents de spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Reilly). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 17 mars 1917.

159. **Le coefficient d'imperfection uréogénique suivant les régimes : ses variations aux diverses heures de la journée** (en collaboration avec M. Gerber). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 17 février 1917.

160. **La spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Reilly). *Paris médical*, 3 mars 1917.

161. **Le coefficient d'imperfection uréogénique au cours de la spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Gerber). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 17 mars 1917.

162. **La résistance globulaire à la saponine au cours de la spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Reilly). *Compte rendu de la Société de biologie*, 31 mars 1917.

163. **Spirochétose ictérigène et fièvre typhoïde associées** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 20 avril 1917.

164. **Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. Reilly). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 3 mai 1917.

165. **Les formes prolongées de la spirochétose ictérigène (forme rénale et forme hépatosplénique)** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 mai 1917.

166. **Ictère à spirochètes associé à une syphilis secondaire en évolution** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1917.

167. **Le déterminisme des lésions hépatiques dans la spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. REILLY). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 28 juillet 1917.

168. **Les lésions des organes hémolymphatiques dans la spirochétose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 28 juillet 1917.

169. **Influence de la cholalémie sur l'évolution de la spirochétose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*. 29 novembre 1917.

170. **La spirochétose ictérigène** (en collaboration avec M. REILLY). *Monde médical*, octobre 1917.

171. **Les réactions sanguines au cours de la spirochétose ictérigène (1er mémoire)** en collaboration avec M. REILLY). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, décembre 1917.

172 **L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intralobulaire dans la spirochetose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Comptes rendus de la Société de biologie*, 23 février 1918.

173. **L'infection des voies biliaires dans la spirochetose ictérigéne et dans l'ictère apyrétique prolongé** (en collaboration avec M. REILLY). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1er mars 1918.

174. **Les réactions sanguines au cours de la spirochétose ictérigène (2e mémoire)** (en collaboration avec M. REILLY). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, juin 1918.

175. **Les organes hémolymphathiques au cours de la spirochétose ictérigène (mœlle osseuse, rate, ganglion lymphatique)** (en collaboration avec M. REILLY). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, septembre 1918.

176. **L'élimination des spirochètes par l'urine dans la spirochétose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Presse médicale*, 3 octobre 1918.

177. **Intoxication par l'acide picrique et ictère.** *Société de médecine légale* (séance de guerre), 6 février 1919.

178. **Etude anatomique du foie dans la spirochétose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mars 1919.

179. **Les formes atypiques de la spirochétose ictérigène.** *Journal médical français*, avril 1919.

180. **Quatre observations d'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie** (en collaboration avec M. REILLY). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 27 juin 1919.

181. **Etude anatomique des reins dans la spirochétose ictérigène chez l'homme** (en collaboration avec M. REILLY). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, août 1919.

182. **La spirochétose ictérigène.** *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 septembre 1919.

183. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. DELAMARE) 7e édition, octobre 1919.

184. **Les ictères graves primitifs : ictère grave spirochétien, ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie** (en collaboration avec M. REILLY). *Presse médicale*, 1er novembre 1919.

185. **French work on icterohemoragic spirochetosis.** *The Lancet*, 20 december 1919.

186. **Spirochétose ictérigène avec rash scarlatiniforme préictérique** (en collaboration avec M. Reilly). *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 décembre 1919.

187. **Etude anatomique de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie** (en collaboration avec M. Reilly). *Archives de médecine expérimentale* (sons presse).

188. **Le rôle des bacilles du groupe typhique dans l'étio'ogie des ictères infectieux** (en collaboration avec M. Reilly). *Revue de médecine* (sous presse).

EXPOSÉ ANALYTIQUE

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

Pendant le premier semestre de 1914, j'ai continué mes recherches sur les glandes à sécrétion interne, recherches qui furent interrompues par la guerre et ne purent être reprises qu'en 1919.

Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire (141)

J'ai montré, avec M. Schulmann, que l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse injecté au lapin détermine constamment une oligurie remarquable : l'urine émise est haute en couleur, épaisse, et filtre difficilement; elle contient de l'albumine et des albumoses, mais ne renferme pas de sang; elle a souvent une consistance visqueuse et devient plus fluide par l'ébullition ; l'extrait sec atteignait dans un cas 9,14 p. 100. La glycosurie n'a été observée que rarement; nous ne l'avons noté que quatre fois sur 15 animaux mis en expérience.

Cette même action se manifeste aussi avec l'extrait délipoïdé; pourtant l'albuminurie est alors plus rare. Les lipoïdes repris dans l'eau salée légèrement alcaline et injectés au lapin n'ont donné ni glycosurie, ni oligurie, ni albuminurie.

L'hypohyse postérieure du cheval nous a donné les mêmes effets que celle des bovidés, dont nous nous sommes servis habituellement.

Ces résultats expérimentaux sont à rapprocher de ceux obtenus en clinique par différents auteurs, Farini, Rœmer, Lereboullet, et Faure-Beaulieu, Bergé et Pagniez, qui ont vu la polyurie du diabète insipide diminuer à la suite d'injections d'extraits préparés avec le lobe postérieur de l'hypophyse ou avec la partie intermédiaire.

Action des extraits combinés de différentes glandes à sécrétion interne

J'ai entrepris une série de recherches dans le but de préciser l'influence qu'exercent les unes sur les autres les différentes glandes endocrines. C'est une question qui a retenu depuis plusieurs années l'attention des travailleurs; je l'ai abordé autrement que ne l'avaient fait mes devanciers; j'ai recherché les effets obtenus en injectant concurremment plusieurs extraits glandulaires.

1° *Action de l'extrait thyroïdien sur la glycosurie adrénalinique* (138). — C'est ainsi que j'ai montré avec M. Schulmann que l'extrait thyroïdien augmente chez le lapin la glycosurie adrénalinique; cette augmentation est constante, mais elle varie dans son étendue; on sait d'ailleurs que la quantité de glycose éliminée après l'injection d'une même dose d'adrénaline ou d'extrait surrénal diffère beaucoup suivant les individus. Cette augmentation s'observe aussi bien quand on associe l'extrait thyroïdien à l'extrait surrénal que quand on le combine à l'adrénaline. Elle est constante quand les deux extraits sont mélangés et injectés ensemble; s'il sont introduits séparément en deux points différents de l'organisme, elle manque souvent. Mais l'action n'est pas plus marquée si on a laissé les deux extraits en contact à l'étuve à 37° pendant plusieurs heures que quand on les a injectés immédiatement après leur mélange. On savait déjà par les recherches d'Eppinger, Falta et Rudinger d'une part, celles de Grey et de Sautelle de l'autre, que l'injection d'adrénaline ne détermine pas de glycosurie chez les chiens thyroïdectomisés; mes expériences prouvent l'action directe exercée par les produits thyroïdiens sur l'adrénaline.

2° *Action des extraits combinés de surrénale et d'hypophyse postérieure sur la sécrétion urinaire* (142). — J'ai montré avec M. Schulmann que l'extrait d'hypophyse postérieure empêche la glycosurie surrénalienne de se produire du moment qu'il est injecté à dose suffisante pour agir sur la sécrétion urinaire. Comme nous l'avons établi, en effet, l'extrait d'hypophyse postérieure détermine chez le lapin, à la dose de 0,08 à 0,10 par kilo, une oligurie remarquable avec albuminurie, tan-

dis que la glycosurie n'est que rarement observée. C'est l'oligurie que l'on observe quand l'hypophyse postérieure est combinée à la surrénale, et la glycosurie n'apparaît pas. Une faible dose d'hypophyse postérieure, incapable de modifier le taux de l'urine, n'influence pas la glycosurie adrénalinique; elle ne l'augmente, ni ne la diminue. L'extrait délipoïdé agit comme l'extrait total.

Le mélange de surrénale et d'hypophyse postérieure est doué d'une toxicité assez élevée; souvent les animaux succombent en quelques heures.

Le syndrome sympathicotonique de la grossesse (139, 143)

On peut rattacher à un trouble des glandes à sécrétion interne le syndrome sympathicotonique que j'ai décrit dans la grossesse avec M. Lévi-Franckel. D'après nos observations, le rythme cardiaque est fréquemment accéléré dans les derniers mois de la grossesse; en dehors de toute complication pathologique, chez les femmes au repos, dans le décubitus horizontal, on trouve que dans 48 0/0 des cas la fréquence du pouls atteint ou dépasse 92 pulsations à la minute. Chez la plupart des femmes qui présentent de la tachycardie, le réflexe oculo-cardiaque est aboli ou inversé; l'accélération que l'on observe alors pendant la compression des yeux est de 12, 24 et même 28 pulsations à la minute. Enfin, associé à ces deux symptômes, on note parfois un état de demi-dilatation permanente de la pupille; même sous l'influence d'une lumière vive, la contraction est paresseuse, toujours incomplète et ne tient pas. Chacun de ces phénomènes peut être rattaché à un état d'excitation du sympathique, et leur réunion constitue un véritable *syndrome sympathicotonique*.

Après l'accouchement, toute cette symptomatologie disparaît; le pouls reprend sa fréquence normale; le réflexe oculo-cardiaque a lieu dans le sens habituel, enfin la pupille reprend, parfois tardivement, ses réactions ordinaires. Le syndrome sympathicotonique, dont nous avons étudié les différents éléments, est donc bien dû à l'influence de la grossesse et se trouve lié sans doute aux modifications qu'imprime l'état de gravité aux différentes glandes endocrines.

RECHERCHES SUR L'ICTÈRE INFECTIEUX

Quand au début de novembre 1915, j'arrivai dans la zône des armées, je fus chargé à l'hôpital central de Bar-le-Duc d'un service où étaient réunis tous les ictériques de l'armée de Verdun (3e puis 2e armée). J'eus la bonne fortune de pouvoir installer dans mes salles un petit laboratoire où je pus pratiquer l'examen chimique de l'urine et du sérum des malades avec l'aide d'abord de M. Magnenand, ancien interne en pharmacie des hôpitaux de Paris, puis de M. le Dr Gerber, professeur à l'Ecole de médecine de Marseille. Plus tard, je pus y adjoindre un laboratoire de recherches microscopiques et expérimentales et installer des animaux d'expérience dans une dépendance de l'hôpital Quand, nommé médecin consultant de la 2e armée, je dus, au mois de mai 1917, quitter Bar-le-Duc pour m'installer à l'H. O. E. 4 B à Souilly, j'y transportai mon service, mes laboratoires et mes animaux d'expérience; je pus ainsi continuer dans les baraquements d'un hôpital d'évacuation à faire de l'expérimentation.

Mes recherches sur l'ictère infectieux sont d'ordre clinique, chimique, anatomique et expérimental. Elles m'ont permis de délimiter la nouvelle entité morbide, la spirochètose ictéro-hémorragique, — mieux appelée spirochètose ictérigène — que la découverte des auteurs japonais avait isolé du groupe des ictères infectieux, et d'en préciser les symptômes, les lésions, ainsi que le mécanisme physiopathologique.

L'élimination des pigments biliaires au cours des ictères infectieux (145, 146, 147)

Avec M. Magnenand, j'ai étudié la marche de l'élimination des pigments biliaires au cours des ictères infectieux. La recherche du pigment biliaire était faite journellement dans l'urine au moyen de la méthode de Grimbert. J'ai reconnu ainsi que l'élimination était en général continue; rarement elle finit brusquement; alors le pigment qui, la veille encore, existait dans l'urine en quantité assez marquée, manque complètement, et, à partir de ce moment, l'urobiline seule est constatée dans

l'urine. Le plus souvent, le pigment continue à être éliminé à l'état de traces pendant plusieurs jours. Parfois, à ce moment, des intermittences peuvent être constatées; certain jour, le pigment fait complètement défaut, et l'urobiline n'existe qu'à l'état de traces; puis le jour suivant, l'élimination du pigment et de l'urobiline ou de son chromogène reprend. Cette élimination pigmentaire cesse en général alors que l'ictère cutané est encore facilement reconnaissable. L'intervalle, qui s'écoule entre le moment où le pigment est constaté pour la dernière fois et celui où toute trace de l'ictère a disparu et où les conjonctives sont redevenues normales, est variable; il atteint souvent 7 à 10 jours, mais il peut se prolonger 17, 24 et même dans un cas 43 jours. Certains sujets n'arrivent que très lentement à se débarrasser du pigment fixé dans la peau. D'autres, au contraire, l'éliminent avec une remarquable facilité ; la disparition du pigment de l'urine coïncide avec la disparition du pigment de la peau ; parfois même les conjonctives sont redevenues normales alors que l'urine renferme encore des pigments : certains individus semblent avoir peu d'aptitude à fixer le pigment dans la peau.

Les dérivés de la bilirubine dans l'urine des ictériques. — Quand on recherche le pigment biliaire dans l'urine des ictériques par la méthode du professeur Grimbert, la coloration que prend l'alcool chlorhydrique surnageant le précipité barytique est habituellement verte. Mais, dans certains cas, au début et à la fin de l'élimination, on peut observer d'autres colorations. Au début, l'alcool chlorhydrique prend parfois une teinte brunâtre, qui passe au vert par addition d'eau axygénée. A la fin, il devient parfois bleuté, ou même violet, lilas ou rosé. Ces différences de coloration sont bien dues à l'élimination de pigments plus ou moins facilement oxydables et non pas à la quantité plus ou moins grande de pigments mise en présence d'une dose toujours semblable d'alcool chlorhydrique. En effet, la méthode décèle aussi bien des traces de biliverdine que de grandes quantités ; de plus, si on dilue une urine donnant un pigment brun, on obtient toujours par le traitement habituel la même coloration; de même, en diluant une urine donnant directement de la biliverdine, on a toujours la même coloration

verte et jamais des colorations bleue ou rosée. On doit donc admettre que le pigment se trouve dans l'urine sous une forme plus ou moins facilement oxydable suivant les périodes de la maladie ; au début, il passe difficilement à l'état de biliverdine ; à la fin, sous l'influence de la même action oxydante, il arrive directement au stade de bilicyanine ou de bilipurpurine, ou au mélange de ces deux variétés. Cette transformation de la bilirubine paraît se faire dans le rein : le pigment que le sang renferme est toujours extrait sous forme de biliverdine.

L'élimination par les fèces des pigments biliaires et de leurs dérivés. — Au cours des ictères infectieux, les pigments biliaires continuent presque constamment à être éliminés par l'intestin; la décoloration complète des matières, ou plus exactement l'absence, constatée par l'analyse chimique, de tout dérivé pigmentaire dans les matières est exceptionnel. Quand elle se produit, ce n'est pas, d'après mes observations, dans les premiers jours de l'ictère, mais plus tard quand la jaunisse est déjà complètement installée, preuve clinique que l'obstruction du cholédoque n'est pas la cause de la jaunisse; les autopsies ont d'ailleurs démontré que dans ces cas les voies biliaires restent libres et j'ai pu m'en rendre compte aussi par moi-même.

Les matières ont d'habitude une couleur gris jaunâtre, que l'on compare classiquement à du mastic; l'examen chimique permet alors d'y reconnaître la présence de stercobiline et de stercobilinogène en quantité moindre que normalement, mais encore notable, parfois seulement à l'état de traces. J'ai pu me rendre compte de cette élimination en pratiquant quotidiennement avec M. Magnenand l'examen chimique des fèces dans un grand nombre de cas d'ictères infectieux.

Ordinairement, on ne trouve dans les matières que de la stercobiline ou du stercobilinogène. Parfois, pourtant, le pigment biliaire se rencontre en nature, et dans certains cas plusieurs jours de suite. Il peut être accompagné de stercobiline ou de stercobilinogène, ou au contraire être seul. L'absence de stercobiline dans les fèces, au moment où le pigment biliaire s'y rencontre en grande quantité, est à rapprocher de l'absence d'urobiline dans l'urine, quand le pigment biliaire est éliminé en abondance.

La présence du pigment biliaire en nature dans les fèces ne peut servir à caractériser une forme particulière d'ictère aigu; elle peut s'observer aussi bien dans l'ictère aigu apyrétique que dans l'ictère infectieux fébrile dû au spirochète ictérigène. L'ictère pléiochromique de Stadelmann ne paraît pas correspondre à une variété étiologique déterminée.

L'ictère infectieux à recrudescence fébrile (148, 150)

L'observation d'un grand nombre de cas d'ictère infectieux m'a permis d'isoler un type clinique particulier, l'*ictère infectieux à recrudescence fébrile.* Sans doute, ce type se confond avec l'ancien *ictère fébrile à rechute* ou *ictère infectieux à rechute,* décrit sous le nom de *maladie de Mathieu* ou de *maladie de Weil;* mais le grand nombre de cas que j'ai été à même d'observer m'a permis d'en préciser exactement les symptômes et l'évolution, d'en fixer les différentes variétés et d'en établir les limites. La dénomination d'*ictère infectieux à recrudescence fébrile* m'a paru préférable à celle *d'ictère infectieux à rechute:* car dans une maladie caractérisée à la fois par une réaction générale fébrile et par une localisation hépatique donnant lieu à l'ictère, on ne peut dire qu'il y a rechute, quand l'un des symptômes, l'ictère, n'a pas cédé lors de la première défervescence et continue à évoluer au moment ou l'autre, la fièvre, reprend après avoir momentanément disparu; il y a seulement recrudescence fébrile.

J'ai décrit le mode de début, les signes de la phase préictérique, la chute de la température au moment où l'ictère se développe, l'apyrexie intercalaire plus ou moins complète, accompagnée de ralentissement du pouls et d'élévation du taux de l'urine; puis, après cette cédation momentanée des symptômes, la reprise de la fièvre avec souvent nouvelle aggravation de l'état général, enfin la défervescence définitive et la convalescence.

La période d'apyrexie intercalaire dure, d'après mes observations, de 3 à 14 jours; elle est en moyenne de 8 jours. La recrudescence fébrile affecte des formes différentes suivant les cas; j'ai décrit une *forme cyclique,* une *forme irrégulière,* une *forme à recrudescences passagères et répétées,* une *forme traînante,* une *forme ébauchée.*

Au moment où je décrivais ce type clinique, l'étiologie en était encore entourée d'obscurité; j'avais bien trouvé, dans un cas, au cours de la recrudescence, le bacille paratyphique B dans le sang, mais dans tous les autres l'hémoculture et le sérodiagnostic ne donnaient que des résultats négatifs. Bientôt la découverte de *Spirochæta icterohemorrogiæ* par Inada était connue en France, et je pus établir que l'ictère infectieux à recrudescence fébrile est la forme habituelle de la spirochètose ictérigène.

Recherches expérimentales sur l'ictère infectieux (151, 160)

Dès que fut connue en France la découverte de *Spirochæta icterohemorragiæ* par Inada et Ido, je tentai de transmettre au cobaye l'ictère infectieux. J'établis par mes expériences que le sang des malades atteints d'ictère fébrile primitif donne l'ictère au cobaye, à condition d'être prélevé le premier ou le deuxième jour de la jaunisse. L'animal meurt alors du neuvième au douzième jour après l'inoculation ; à l'autopsie, j'observai les lésions décrites par les auteurs japonais, et retrouvées en France par MM .Martin et Petit; sur les frottis du foie et des reins, je pus reconnaître la présence de spirochètes caractéristiques au moyen du bleu à l'argent ou du liquide de Giemsa.

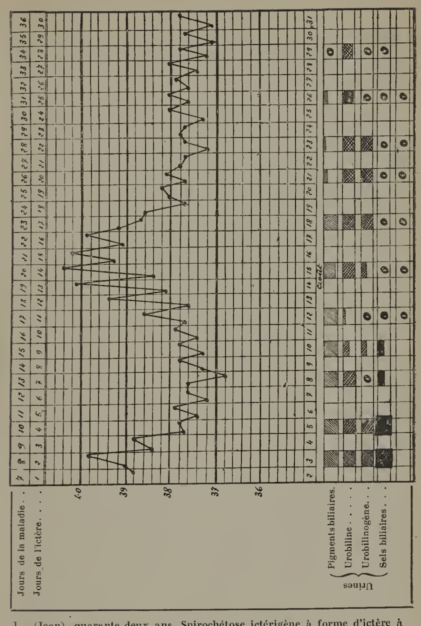
Quand le sang est prélevé plus tard, même au cours de la recrudescence fébrile, il n'est jamais contagieux pour le cobaye.

L'urine, au contraire, n'est contagieuse que tardivement, vers le treizième jour de la jaunisse, au moment de la recrudescence fébrile, rarement plus tôt. Au début, elle est incapable de transmettre la maladie à l'animal, même quand on injecte le culot de centrifugation de 250 centimètres cubes.

Dès notre première note, en janvier 1917, j'établissais que les formes bénignes de l'ictère infectieux primitif peuvent, comme les formes sévères, être dues au spirochète d'Inada.

Diagnostic de la spirochétose (155, 158, 160)

Le diagnostic de la spirochétose peut se faire par l'inoculation du sang ou de l'urine au cobaye, et j'ai montré dans



L... (Jean), quarante-deux ans. Spirochétose ictérigène à forme d'ictère à recrudescence fébrile. La fièvre reprend le jour même où l'élimination des sels biliaires cesse d'être constatée dans l'urine. La seconde rangée de 0 indique que la réaction de Hay a été négative sur l'urine fraîchement émise.

quelles conditions le sang et l'urine étaient contagieux ; il peut être établi aussi par la constatation du parasite dans l'urine et par la recherche des substances immunisantes dans le sérum des convalescents.

Cette épreuve de l'immunité passive est constamment positive avec le sérum des malades atteints d'ictère infectieux à recrudescence fébrile, du moment que le sang est prélevé à partir du vingt-cinquième jour de la maladie. Mais dans les cas légers à forme d'ictère catarrhal, elle peut être négative alors ue la maladie est bien nettement d'origine spirochétienne et que l'urine du malade a transmis l'ictère au cobaye, comme je l'ai constaté dans un cas.

La recherche de la déviation de complément faite en employant comme antigène un foie de cobaye riche en spirochètes ne peut être utilisé pour le diagnostic, puisque, comme on l'a vu M. A. Pettit, la déviation a lieu aussi bien avec un sérum de spirochétien qu'avec un sérum de syphilitique. Mais en employant comme antigène un foie hérédosyphilitique, je n'ai pu obtenir de résultat positif avec le sérum de spirochétien.

Enfin, dès cette époque, début de 1917, j'ai recherché avec M. Reilly, si le sérum des spirochétosiques agglutinait les spirochètes. Comme je ne disposais pas alors de cultures, je me servis de spirochètes obtenus par centrifugation d'une urine exceptionnellement riche en parasites; mais les spirochètes restèrent libres et mobiles, bien qu'une goutte d'émulsion fut mise en présence d'une goutte de sérum. Au contraire, ces mêmes spirochètes, laissés le même temps dans une goutte de sérum antispirochétosique de l'Institut Pasteur, s'agglutinaient en amas et perdaient leur mobilité. Il semble donc que pour agglutiner les spirochètes de l'urine il faille un sérum provenant d'un animal fortement immunisé. Le sérodiagnostic de la spirochétose n'est possible qu'avec les spirochètes de culture, et MM. Martin et Petit firent connaître leurs résultats plus d'un an plus tard, en 1918.

La spirochétose ictérigène (154, 157, 160, 170, 182)

Une fois en possession des procédés capables d'établir avec certitude le diagnostic de la spirochétose, je cherchai à délimiter le domaine de cette entité morbide.

La spirochétose ictérigène n'est pas une maladie nouvelle ; *Spirochæta icterohemorragiæ* est l'agent étiologique habituel de l'ictère infectieux primitif ; aussi la spirochétose peut-elle en revêtir les diverses modalités. Elle peut, en effet, se montrer sous trois formes principales : l'ictère grave, l'ictère infectieux à recrudescence fébrile, l'ictère catarrhal.

C'est l'ictère infectieux à recrudescence fébrile qui constitue la forme ordinaire de la spirochétose ictérigène. Ce type clinique, que j'avais individualisé avant d'en connaître la cause pathogène, s'est montré constamment dû au spirochète d'Inada, comme je l'ai établi avec M. Reilly (1) ; d'ailleurs, une forme clinique aussi nettement définie ne pouvait manquer d'avoir une étiologie univoque.

La spirochétose englobe bon nombre de cas d'ictère grave : elle comprend tous ceux qui s'accompagnent d'anurie avec azotémie, hyperleucocytose et intégrité relative du parenchyme hépatique.

Enfin quelques cas d'ictère catarrhal doivent lui être attribués : la notion épidémiologique, l'atteinte relativement marquée de l'état général contrastant avec un ictère de faible intensité, la lenteur de la convalescence constituent les caractères différentiels de cette variété de spirochétose et permettent de la séparer des autres cas d'ictère aigu apyrétique. Mais c'est la constatation du spirochète dans l'urine et la transmission de l'ictère au cobaye, qui sont seules capables d'affirmer le diagnostic étiologique.

Les formes atypiques de la spirochétose ictérigène (165, 179, 186)

J'ai rangé sous trois chefs les formes atypiques de la spirochétose ictérigène. Les unes sont déterminées par une allure particulière de l'évolution morbide : elles comprennent l'ictère grave et l'ictère catarrhal d'origine spirochétienne, et les formes prolongées dont j'ai décrit deux variétés, rénale et hépato-splénique : alors les poussées fébriles se répètent pendant trois mois ; l'élimination des spirochètes a une durée exception-

---

(1) Voir la thèse de mon élève Sasportès : *Les formes fébriles de la spirochétose ictérigène.* Paris 1918.

nelle ; j'ai pu la constater au cent troisième jour de la maladie. Dans la forme hépato-splénique, le tableau clinique rappelle celui de la maladie de Hanot, dont certains cas ne sont peut-être que des variétés chroniques de spirochétose ictérigène.

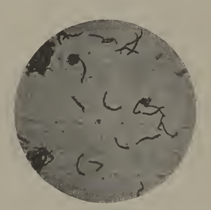


Fig. 1. — Spirochètes dans l'urine au 25[e] jour de la maladie; formes incurvées et en crochet; élimination massive. L'injection de cette urine a donné au cobaye un ictère mortel (microphotographie, grossissement 900 diamètres).

Une deuxième catégorie de formes atypiques est due à une anomalie des réactions de l'organisme ; elle comprend la forme *anictérique*, qui peut être pure ou bien à type myalgique ou méningé, la forme mentale, la forme pulmonaire avec crachats sanglants contenant parfois des spirochètes, comme je l'ai reconnu avec M. Reilly.

Le troisième groupe de formes atypiques comprend les cas d'association de la spirochétose avec une autre maladie, fièvre typhoïde, comme j'en ai observé un cas dans lequel j'ai pu démontrer l'existence des deux parasites, lithiase biliaire, comme j'en ai signalé aussi un cas.

Enfin un rash scarlatiniforme peut être observé au début de la maladie, comme je l'ai observé avec M. Reilly; le diagnostic avec la scarlatine peut même alors être fait par les seuls signes cliniques.

La dénomination de spirochétose ictérigène m'a paru préférable à celle de spirochétose ictéro-hémorragique utilisée par la plupart des auteurs : les hémorragies, en effet, sont rares ; elles

n'appartiennent qu'aux formes graves, et même elles manquent souvent. Ce n'est que chez le cobaye qu'elles font partie intégrante de la maladie ; encore chez cet animal font-elles défaut dans les formes bénignes et curables.

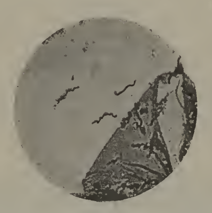


Fig. 2. — Spirochètes dans l'urine au trente-quatrième jour de la maladie ; formes légèrement onduleuses. L'injection de cette urine a donné à deux cobayes un ictère non mortel (microphotographie, grossissement 900 diamètres).

Les réactions méningées dans la spirochétose ictérigène (164) (Recherches expérimentales)

La réaction méningée révélée par l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien est constante dans la spirochétose ictérigène. Elle m'a paru en rapport avec la cholémie, comme j'ai pu m'en rendre compte avec M. Reilly: en effet, en injectant par ponction atloïdo-axoïdienne un à deux milligrammes de sels biliaires dans le liquide céphalo-rachidien chez le chien, on voit apparaître le lendemain une réaction caractérisée d'abord par des polynucléaires, puis les jours suivants par des ltmphocytes, réaction en tout semblable à celle observée chez l'homme.

Le liquide céphalo-rachidien peut néanmoins, chez l'homme, renfermer le spirochète pathogène, comme le prouvent les résultats positifs de l'inoculation au cobaye ; sa virulence est parallèle à celle du sang.

L'élimination des spirochètes par l'urine dans la spirochétose ictérigène chez l'homme (176)

J'ai étudié, avec M. Reilly, le cycle de l'élimination des spirochètes par l'urine. Après avoir précisé la technique à suivre et les erreurs à éviter, j'ai montré que l'élimination commence au plus tôt le huitième ou le dixième jour de la maladie ; à ce moment, les spirochètes sont peu nombreux, difficiles à mettre en évidence, manquant d'ailleurs souvent. Elle ne commence à se montrer avec une certaine fréquence qu'à partir du douzième jour ; mais c'est du quinzième au vingt-troisième jour qu'il faut pratiquer l'examen ; à ce moment se fait souvent une élimination massive qui dure en général un jour ou deux ; puis les parasites deviennent moins nombreux et enfin disparaissent de l'urine.

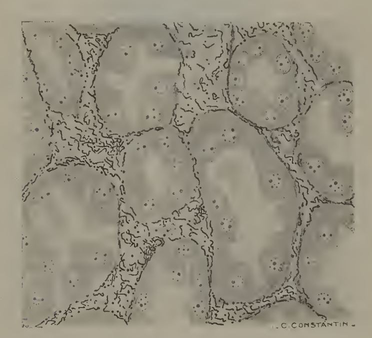


Fig. 3. — Coupe du rein d'un sujet mort à la période septicémique de la maladie avec un ictère léger. Nombreux spirochètes accumulés autour des tubes contournés dans les capillaires et le tissu interstitiel. Imprégnation à l'argent suivant la méthode de Cajal (grossissement 700 diamètres).

La durée de l'élimination varie en moyenne de cinq à dix jours ; elle peut se prolonger quinze et vingt-trois jours, ou au contraire ne durer qu'un jour seulement, comme nous l'avons vu dans un cas. Elle peut se prolonger parfois jusqu'au trente-deuxième et même quarante et unième jour de la maladie, exceptionnellement jusqu'au centième.

L'aspect des parasites dans l'urine varie suivant le moment de l'élimination ; au début, ils sont à peine ondulés, parfois presque rectilignes ; à ce moment ils sont très virulents pour le cobaye. A la fin, ils présentent des ondulations plus ou moins irrégulières, quelquefois assez fines et rapprochées ; souvent on constate des formes altérées, dégénérées, à contours mal limités. Ils ont alors une virulence atténuée et donnent parfois au cobaye un ictère non mortel.

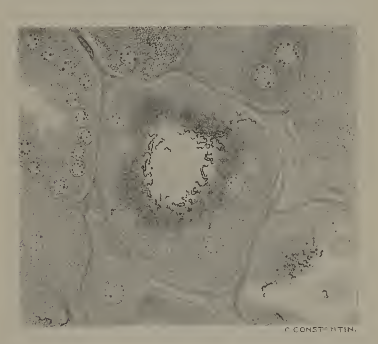


Fig. 4. — Coupe du rein d'un sujet mort au vingtième jour de la maladie. Spirochètes occupant pour la plupart le pôle interne des cellules des tubes contournés. Dans le tube situé à la partie droite de la figure, spirochètes altérés en voie de dégénérescence granuleuse. Méthode de Cajal (grossissement 700 diamètres).

L'étude histologique des reins m'a permis d'établir le mécanisme suivant lequel les spirochètes s'éliminent par l'urine ; au début on voit les parasites groupés autour des tubes contournés ; plus tard, ils franchissent la paroi des tubes et on les voit alors, soit dans les cellules elles-mêmes, soit dans les cylindres qui encombrent la lumière des tubes. Jamais ils ne se voient dans les glomérules.

Cette élimination ne semble pas due à l'apparition de substances immunisantes, contrairement à ce qu'affirment les auteurs japonais ; en effet, elle commence avant l'apparition des immunisines dans le sérum ,et, si l'on ne la rencontre pas plus souvent au début de l'ictère, c'est qu'elle est masquée alors par la présence des sels biliaires, qui exercent une action lytique sur les spirochètes, comme j'ai pu m'en rendre compte. Si on les trouve facilement au moment de la deuxième poussée fébrile, c'est qu'à ce moment l'élimination des sels biliaires a cessé.

Les spirochètes éliminés ne paraissent nullement avoir été influencés par les anticorps contenus dans le sang, au moins au début : si, en effet, on prélève à un malade le même jour du sang et de l'urine, on reconnaît que l'urine est virulente alors que le sang contient déjà des immunisines en quantité suffisante pour protéger le cobaye contre l'inoculation du virus de passage. Ce n'est que tardivement, après le vingt-cinquième jour, que les parasites apparaissent dans l'urine déformés et altérés: alors l'inoculation au cobaye ne produit parfois qu'un ictère léger et curable.

Etude anatomique de la spirochétose ictérigène (168, 171, 172, 174, 175, 178, 181)

Le grand nombre de malades atteints de spirochétose ictérigène que j'ai pu étudier m'a permis de préciser les réactions sanguines observées dans cette maladie. Grâce à la faculté que nous avions pendant la guerre de faire les autopsies aussitôt après la mort, j'ai pu prélever des pièces dans des conditions exceptionnellement favorables et fixer, avec M. Reilly, les lésions des organes hémolymphatiques, celles du foie et celles des reins dans la spirochétose.

1° *Les réactions sanguines au cours de la spirochétose ictérigène.* — L'étude des réactions sanguines a fait l'objet de deux

mémoires insérés dans les Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique. Les conclusions en sont les suivantes:

La spirochétose ictérigène détermine dans ses formes moyennes et graves, plus rarement dans ses formes légères, une anémie marquée. Cette anémie qui se manifeste cliniquement, au moment de la convalescence, apparaît en réalité de bonne heure. Dès les premiers jours de l'ictère, le chiffre des hématies est parfois descendu au-dessous de 3.000.000.

La réparation sanguine ne se fait qu'avec une extrême lenteur; alors que l'activité myélocytaire de la moelle osseuse paraît exagérée dès le début, l'activité hémopoïétique est nulle durant toute l'évolution de la maladie et même longtemps après.

Ce trouble de l'hémopoïèse est bien dû à l'action du parasite ou de ses toxines et non à la cholémie; expérimentalement, l'injection de sels biliaires provoque rapidement l'apparition d'hématies nucléées, qu'on ne rencontre jamais dans la spirochétose.

Au moment de l'apparition de l'ictère le nombre des *leucocytes* est augmenté. Cette augmentation est légère; rarement le nombre des leucocytes dépasse 15.000. Cette leucocytose fléchit au moment de l'apyrexie pour remonter légèrement lors de la reprise fébrile.

Cette leucocytose est une *polynucléose;* le chiffre des polynucléaires atteint 84 à 86 0/0; il fléchit dans l'apyrexie et remonte pendant la reprise fébrile. Dans les cas mortels, il devient considérable et s'élève à 97 0/0; les éléments mononucléés disparaissent presque complètement du sang.

Un autre caractère de la formule leucocytaire est la constance d'une réaction myéloïde. Légère, celle-ci peut se rencontrer dans les cas d'ictère d'origine lithiasique ou néoplasique. Mais dans la spirochétose, quand l'ictère est intense, elle atteint des proportions inusitées; les myélocytes neutrophiles se rencontrent dans la circulation dans la proportion de 8 à 10 % globules blancs; des cellules d'irritation de Turck peuvent aussi être observées.

Enfin, l'éosinophilie est constante; précoce dans les formes apyrétiques, elle apparaît dans les cas fébriles au moment de

la convalescence; elle peut persister plusieurs mois après la chute de la température et la guérison de la maladie.

La *coagulation sanguine* est troublée; elle se fait suivant le mode plasmatique.

La *résistance globulaire* a été étudiée vis-à-vis de solutions salées hypotoniques, de la saponine et des solutions de sels biliaires. La résistance aux solutions salées, augmentée nettement au début, redevient normale quand les sels biliaires disparaissent du sérum.

Dans les formes graves de la maladie, j'ai décrit, avec M. Reilly, un *syndrome anémique tardif,* au cours duquel la résistance globulaire aux solutions salées hypotoniques est diminuée, tandis que la résistance à la saponine reste normale. La dissociation de ces deux phénomènes n'avait été signalée jusqu'ici que dans les ictères hémolytiques. Nous ne pensons pas, pourtant, que l'ictère, dans la spirochétose, hépatogène au début, devienne hémolytique et hématogène à la fin. En effet, même dans le syndrome anémique tardif, l'hémolyse initiale n'est pas fortement abaissée; l'altération consiste principalement dans un raccourcissement de la courbe de l'hémolyse et dans un abaissement de la résistance moyenne. J'ai été ainsi conduit à admettre que ces modifications de la résistance globulaire au moment de la convalescence s'expliquent par une modification physicochimique des composants globulaires.

Enfin, nous n'avons trouvé dans aucun cas ni hémolysine, ni sensibilisatrice hémolytique. Le pouvoir antihémolytique, augmenté au début, disparaît au moment où les sels biliaires cessent de se rencontrer dans l'urine.

2° *Etude anatomique des organes hémo-lymphatiques.* — J'ai étudié la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques; pour chacun de ces organes, de même que pour le foie et les reins, j'ai classé à part les cas où la survie avait été courte et ceux où la mort a été tardive.

La *moelle osseuse* montre une prolifération portant uniquement sur les éléments de la série blanche; au début, j'ai pu, grâce à la méthode de l'imprégnation à l'argent, déceler la présence de spirochètes disposés entre les éléments cellulaires ou inclus à l'intérieur des mégacaryocytes. Cette absence d'activité érythroblastique s'observe encore quand la mort a

été tardive, ce qui explique la lenteur de la rénovation sanguine que nous avait montré l'examen du sang.

La *rate*, dans les cas où la mort a été précoce, a un aspect totalement différent de celui que l'on rencontre habituellement dans les infections aiguës. La caractéristique des lésions consiste, en effet, en un excitation macrophagique des cellules du réticulum splénique, contrastant avec l'intégrité des follicules. Des phénomènes hémolytiques s'y montrent de même que dans la moelle osseuse.

Quand la mort est survenue tardivement, on peut observer un début de sclérose hypertrophique pulpaire. La spirochétose ictérigène se comporte comme le fait un agent toxique, la toluylène-diamine. Peut-être cette sclérose de la rate est-elle à l'origine de certaines splénomégalies chroniques.

Les *ganglions lymphatiques* sont parfois tuméfiés chez l'homme comme chez le cobaye, mais le ganglion du hile du foie présente parfois une transformation remarquable avec des zones nécrosées en rapport avec une infection secondaire des voies biliaires.

3° *Etude anatomique du foie.* — L'étude que j'ai faite des lésions du foie dans la spirochétose ictérigène est basée sur l'examen de 23 sujets morts à différentes périodes de la maladie. Grâce à la précocité avec laquelle les fragments d'organes ont pu être prélevés après le décès dans un certain nombre de cas, j'ai été à même d'étudier les lésions fines des cellules et l'état des canalicules intercellulaires. J'ai pu fixer ainsi les caractères macroscopiques et microscopiques du foie dans la spirochétose.

Quand la mort survient avant le 15[e] jour, les lésions du foie peuvent être ramenées à 3 types anatomiques. Le premier type est caractérisé par l'intégrité presque complète du parenchyme et l'hyperplasie cellulaire; tandis que la réaction hyperplasique est accentuée, les altérations cellulaires se bornent à quelques lésions d'homogénisation protoplasmique et à la dilatation des canalicules biliaires.

Le deuxième type est caractérisé par la dislocation de la travée hépatique et les dégénérescences cellulaires étendues; parmi ces dégénérescences, la graisseuse est toujours discrète.

Enfin, le troisième type comprend les faits intermédiaires entre les deux types précédents.

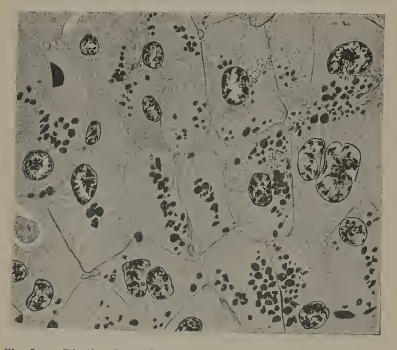


Fig. 5. — Réaction hyperplasique du foie au cours de la spirochétose ictérigène chez l'homme. Intégrité de la travée; hyperplasie cellulaire avec gigantisme nucléaire. Dans le protoplasma des cellules sont inclus de très nombreux grains de pigment, dont la présence indique l'exagération de la fonction biliaire. Fixation au Lindsay; coloration au Magenta-Cajal. Grossissement : 1.200 diamètres environ.

Dans les cas où la terminaison fatale a eu lieu après le 15e jour de la maladie, les lésions sont diffuses comme dans ceux où la mort a été précoce, mais,comme la dégénérescence ne frappe qu'un nombre restreint d'éléments cellulaires, l'ordination de la travée est respectée et la structure du lobule reste normale. Ce qui caractérise l'état anatomique du foie à cette période, c'est l'accumulation du pigment biliaire; elle est parfois tellement marquée que l'aspect rappelle celui que l'on observe dans l'ictère par rétention. Cette stase biliaire se mani-

feste dès le 20e jour; elle se prolonge pendant toute la dernière période de la maladie et peut être encore reconnue au 41e jour, alors que l'urine ne renferme plus de pigment décelable par les réactifs.



Fig. 6. — Granula des cellules hépatiques. Groupe de cellules présentant des lésions d'homogénisation; bien que l'homogénisation soit complète, les cellules sont hypertrophiées. Sujet mort au début de la maladie. Fixation au liquide de Regaud; coloration : fuchsine acide, vert de méthyle. Grossissement : 750 diamètres.

4° *Etude anatomique des reins.* — Cette étude est basée sur l'examen de 21 sujets morts de spirochétose. Si la mort est survenue à la première phase de la maladie, les reins peuvent présenter uniquement de la congestion aiguë avec hémorragies, mais c'est là un cas exceptionnel. Presque toujours on trouve des lésions de néphrite, dégénérescence des épithéliums des tu-

bes contournés avec réaction interstitielle. Ces lésions respectent toujours les glomérules et, en cela, elles se rapprochent de celles de la syphilis; d'ailleurs, comme nous l'avons montré, les spirochètes s'éliminent uniquement au niveau des tubes contournés. Les lésions cellulaires consistent surtout en cytolyse protoplasmique; la dégénérescence graisseuse, quand elle existe, reste toujours discrète.

Quand la mort est survenue tardivement, on constate un début de sclérose interstitielle.

Physiologie pathologique de la spirochétose ictérigène (153, 156, 161, 167, 169)

Il ne suffit pas d'observer les symptômes et de noter les lésions; il faut encore chercher à comprendre le mécanisme de la maladie; c'est le meilleur moyen d'arriver un jour à la guérir.

Mes recherches de physiologie pathologique ont porté, d'une part, sur le fonctionnement des reins et du foie au cours de la spirochétose; de l'autre, sur l'action de la bile et des sels biliaires sur le parasite causal et sur la signification de l'ictère au cours de cette infection.

Le fonctionnement des reins au cours de la spirochétose (153). — Avec M. Gerber, j'ai montré que le fonctionnement des reins était profondément troublé au cours de la spirochétose, non seulement dans les formes graves au cours desquelles l'oligurie et l'anurie, ainsi que le chiffre élevé de l'azotémie, affirment la profondeur du trouble rénal, mais même dans les formes moyennes et bénignes: on trouve fréquemment au début de la maladie un chiffre d'urée sanguine dépassant 1 gr.; la constante d'Ambard s'élève considérablement; elle s'abaisse et revient au chiffre normal pendant l'apyrexie; puis s'élève à nouveau pendant la reprise fébrile, pour retomber lentement après la défervescence définitive.

Le fonctionnement du foie au cours de la spirochétose ictérigène. — Le fonctionnement du foie est exagéré, au moins au début de la maladie, comme le prouvent la réaction hyperplasique du tissu hépatique, la formation exagérée du pigment biliaire qui encombre sur les coupes les cellules hépatiques, l'éli-

mination considérable de l'urée, dans les cas où la diurèse est conservée, azoturie qui se montre non seulement à la défervescence, mais dès la période fébrile, enfin l'augmentation progressive de l'urée sanguine, quand le rein est fermé. L'insuffisance hépatique, quand elle apparaît, est terminale; elle manque souvent et, comme je l'ai montré, le parenchyme hépatique est parfois remarquablement sain à l'autopsie.

Pourtant, si on détermine le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard, on s'aperçoit que ce coefficient est plus élevé que normalement, ce qui indique une insuffisance de l'uréopoïèse, insuffisance qui ne peut être que relative, et en rapport avec l'intensité de la désassimilation azotée.

Avant de le déterminer dans la spirochétose, je l'ai étudié avec M. Gerber chez l'homme sain et j'ai montré qu'il varie suivant les régimes et, pour un même régime, suivant les heures de la journée. Dans la spirochétose, nous avons reconnu que le coefficient s'élève au moment des poussées fébriles et revient à la normale pendant les périodes d'apyrexie. Dans les formes graves avec urémie confirmée, aboutissant rapidement à la terminaison fatale, l'augmentation du rapport de Maillard paraît liée surtout à l'état des reins; on peut penser, en effet, que les reins malades laissent passer plus facilement les sels ammoniacaux que l'urée. Enfin, dans les formes traînantes, l'élévation du coefficient doit être attribuée à l'acidose.

Action de la bile sur la virulence de Spirochæta icterohemorragiæ. — J'ai constaté avec M. Reilly que la bile mélangée à une émulsion de foie de cobaye mort de spirochètose icterohémorragique lui fait perdre sa virulence. Cette action de la bile est due aux sels biliaires; si on met, en effet, en contact l'émulsion hépatique avec une solution au centième de taurocholate ou de glycocholate de soude, cette émulsion devient inactive.

Non seulement la virulence du spirochète est supprimée, mais le parasite est altéré et même dissous par les sels biliaires, comme nous avons pu le reconnaître dans nos expériences. Des spirochètes de culture sont en effet lysés après une heure d'étuve dans une solution au centième d'un des sels biliaires; dans une solution à 1 pour 200, ils apparaissent au bout de ce temps fortement altérés. La bile exerce donc sur

Spirochæta icterohemorragiæ une action analogue à celle qu'elle produit sur le pneumocoque et qui est connu sous le nom de phénomène de Neufeld.

Deux auteurs allemands, Ulenluth et Fromme, sont arrivés de leur côté aux mêmes résultats.

Cette action de la bile sur un parasite susceptible de produire l'ictère n'est pas spéciale au spirochète d'Inada; tout récemment Noguchi a montré que *Leptospira icteroïdes*, qu'il considère comme l'agent étiologique de la fièvre jaune, ne se multiplie pas dans un milieu contenant des sels biliaires.

Dans la spirochétose ictérigène, l'action véritablement antiseptique qu'exerce la bile sur le spirochète a une influence prédominante sur l'évolution de la maladie. En effet, si l'on juxtapose sur un même tracé la courbe thermique et les résultats de la réaction de Hay, on reconnaît que la température s'abaisse quand l'ictère apparaît et que les sels biliaires passent dans l'urine, qu'elle reste au voisinage de la normale tant que dure la cholalurie, et qu'elle se relève au moment où les sels disparaissent de l'urine. Ceux-ci, en effet, ne peuvent plus être caractérisés à partir du moment où la fièvre de recrudescence s'allume; l'ictère devient alors uniquement pigmentaire; si dans certains cas la recrudescence n'est qu'ébauchée, c'est qu'alors les sels ont persisté dans l'urine.

Ainsi la cholalémie exerce une influence prépondérante sur l'évolution de la spirochétose ictérigène; elle explique l'allure si curieuse de la courbe fébrile; elle donne la raison de l'abaissement temporaire de la température, et aussi de la rapide disparition de la virulence du sang après le développement de l'ictère; elle fait comprendre pourquoi, quand la mort arrive au moment où l'ictère est intense, le parasite n'est décelé que difficilement sur les coupes.

Cette influence en quelque sorte chimiothérapique de l'ictère, malgré son importance, est pourtant impuissante à juguler la maladie; un nombre plus ou moins considérable de parasites échappe à l'action des sels biliaires; les poussées fébriles témoignent de l'effort réactionnel de l'organisme, et la guérison n'est acquise définitivement que quand les anticorps sont accumulés dans le sang en quantité suffisante pour assurer l'immunité.

L'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie (180, 184, 187)

Tous les cas d'ictère grave ne relèvent pas de la spirochétose ictérigène. Dans un certain nombre, toutes les recherches pour démontrer la présence du parasite d'Inada restent vaines; alors l'étude clinique révèle des différences remarquables entre ces cas et ceux de spirochétose, et l'examen anatomique montre

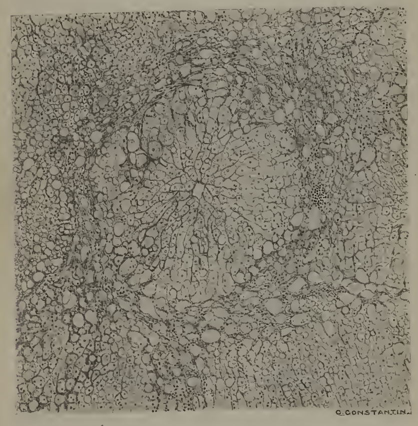


Fig. 7. — Atrophie jaune aiguë du foie. Nécrose de presque toutes les cellules avec dégénérescence graisseuse plus intense dans la région périportale qu'autour de la veine sus-hépatique; hyperplasie fibrillaire avec infiltration embryonnaire, surtout marquée au pourtour du lobule. Grossissement : 70 diamètres. Fixation au Bouin, coloration à l'hématoxyline au fer.

la lésion décrite depuis longtemps par Rokitansky et par Frerichs, l'atrophie jaune aiguë du foie.

J'ai observé avec M. Reilly 4 cas de cette variété d'ictère grave, et j'ai pu en décrire les caractères particuliers. Ils consistent en un ictère toujours peu intense, une perte de connaissance précoce, une diurèse normale, l'absence de réaction méningée, de polynucléose et d'azotémie marquée. Comme chacun de ces caractères s'oppose à ceux de la spirochétose, le diagnostic différentiel des deux formes de l'ictère grave est possible en clinique.

Les lésions sont aussi complètement différentes dans les deux cas; j'ai pu en reprendre l'étude grâce à des prélèvements faits aussitôt après la mort et en fixer les caractères anatomiques. J'ai montré ainsi la constance et l'étendue de la dégénérescence graisseuse, l'hyperplasie du tissu conjonctif donnant sur les coupes l'aspect de la cirrhose graisseuse, enfin l'infiltration du tissu par le pigment ferrugineux. Cette infiltration, qui n'avait pas été signalée avant mes recherches, m'a paru constante.

J'ai étudié aussi les lésions des autres organes, les reins où prédomine la dégénérescence graisseuse, le pancréas, les surrénales, le myocarde, la rate, la moelle osseuse, l'intestin.

Ces recherches éclairent d'un jour nouveau la question des ictères graves primitifs; elles montrent qu'on a confondu sous la même dénomination deux maladies entièrement distinctes, la spirochétose ictérigène dans ses formes sévères et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie, dont l'agent pathogène n'est pas encore connu. Ainsi, se trouve élucidé un des problèmes les plus importants de la pathologie, sur lequel les auteurs ont discuté depuis près d'un siècle.

L'ictère infectieux d'origine typhique et paratyphique (188)

Tandis que d'après les auteurs même les plus récents, la plupart des ictères aigus primitifs sont d'origine typhique ou paratyphique, les recherches que j'ai poursuivies pendant la guerre, aux armées, m'ont conduit à un résultat diamétralement opposé : sur plus de 1.300 observations d'ictère aigu que j'ai recueillies en l'espace de 3 ans, quatre seulement me

paraissent devoir être rattachées aux bacilles du groupe typhique. Bien loin de revêtir toutes les modalités de l'ictère aigu, les bacilles typhique ou paratyphiques réalisent un type clinique constant : dans tous les cas la courbe thermique rappelle exactement celle de la dothiénenterie; l'allure générale de la maladie est bien celle de la fièvre typhoïde dans ses formes légères; elle n'en diffère que par l'adjonction d'une jaunisse d'ailleurs peu intense.

Reprenant les observations antérieurement publiées, j'ai montré que pour beaucoup d'entre elles il s'agissait de cas de spirochétose; j'ai discuté la valeur qu'il convient d'attribuer aux différentes épreuves de laboratoire sur lesquelles est basé habituellement le diagnostic étiologique des ictères aigus: le sérodiagnostic, qui doit être positif à un taux élevé et persister après la fin de la maladie, la coproculture et l'hémoculture. Des recherches récentes ont montré que le bacille d'Eberth ou les paratyphiques pouvaient se rencontrer dans les fèces de sujets sains ou de malades atteints de tout autre affection que celles du groupe typhique; le sang, lui-même, peut dans un certain nombre d'états morbides, contenir des bacilles, qui ne sont pas la cause de la maladie; je l'avais reconnu moi-même antérieurement en signalant des septicémies à microbes anaérobies au cours de divers états infectieux, en particulier au cours de la fièvre typhoïde et de l'ictère catarrhal. D'autres auteurs ont montré que le *bacillus ictéroïdes*, que Sanarelli avait considéré d'abord comme l'agent de la fièvre jaune, n'était autre qu'un paratyphique B, et nous savons maintenant que cette maladie est causée par un leptospire découvert par Noguchi. Dans le cas de spirochétose, j'ai signalé moi-même la possibilité de septicémie à paratyphique. Ainsi, avant d'attribuer à un microbe trouvé dans le sang la genèse d'un état morbide, il faut s'assurer que l'organisme a bien réagi contre lui par la formation d'anticorps spécifiques; il faut de plus comparer les résultats de l'examen bactériologique avec ceux de la clinique et de l'épidémiologie. Encore convient-il de remarquer que deux maladies, comme la fièvre typhoïde et la spirochétose ictérigène, peuvent se développer simultanément chez le même sujet; j'en ai observé un exemple et j'ai pu alors mettre en évidence les deux parasites (163).

Les bacilles du groupe typhique ne font d'ailleurs pas partie de la catégorie des microbes ictérigènes ; qu'il s'agisse en effet du pneumocoque, du streptocoque, du *bacillus perfringens*, de *Spirochæta icterohemorragiæ*, de *Leptospira icteroïdes*, tous ces microbes ont pour caractère commun d'agir sur les globules rouges ou les organes hématopoiètiques et de provoquer dans l'économie des phénomènes d'hémolyse. Or, les bacilles typhiques et paratyphiques sont dénués de cette propriété. De plus, ils se cultivent facilement dans la bile, qui constitue pour eux un milieu éminemment favorable, tandis que la plupart des microbes ictérigènes sont entravés dans leur développement ou même complètement dissous par la bile et les sels biliaires.

Les bacilles du groupe typhique ne sont donc pas des microbes ictérigènes ; la cholémie qu'ils provoquent dans des cas exceptionnels reste toujours modérée; elle constitue une réaction banale du tissu hépatique chez certains individus et n'est nullement comparable à la jaunisse intense qui caractérise habituellement les ictères infectieux.

ÉMANCIPATRICE 3 RUE DE PONDICHÉRY PARIS (XVe) — 2326-4-20.



EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Marcel GARNIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

1892. Externe des hôpitaux de Paris.
1893. Interne provisoire.
1895. Interne titulaire.
1899. Docteur en médecine.
1899. Lauréat de l'Académie de médecine (prix de l'Académie).
1904. Préparateur à la Faculté de médecine de Paris.
 (Laboratoire de M. le professeur Roger).
1905. Médecin des hôpitaux de Paris.
1908. Lauréat de la Faculté de médecine (Prix Saintour).
1911. Membre titulaire de la Société de biologie.
1912. Chef du laboratoire de médecine expérimentale et comparée à la Faculté de médecine de Paris.

ENSEIGNEMENT

Cours pratique de bactériologie médicale
(Laboratoire de pathologie expérimentale et comparée)
(mai-juin 1905 et mai-juin 1906).
Conférences de bactériologie aux élèves de l'Institut colonial
(octobre 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912).

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Note sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique** (en collaboration avec M. A. Sirebey). *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 7 juin 1895, p. 465.
2. **Fréquence de la tuberculose dans les grandes paralysies infantiles** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 20 mars 1897, p. 293.
3. **Du souffle chlorotique de la veine cave et des troncs brachiocéphaliques** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 1er mai 1897, p. 406.
4. **De la main succulente dans l'hémiplégie** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 5 juin 1897, p. 553.
5. **Note sur un cas de cirrhose alcoolique hypertrophique diffuse** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 3 juillet 1897, p. 637.
6. **Recherches sur la destruction des microbes (vibrion cholérique et bacille typhique) dans la cavité péritonéale des cobayes immunisés.** *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 767.
7. **Observation d'abcès gazeux sous-diaphragmatique avec examen bactériologique.** *In* mémoire de M. Courtois-Suffit. *Société médicale des hôpitaux*, 12 novembre 1897, p. 1291.
8. **Bruit de rappel paradoxal** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 15 janvier 1898, p. 47.
9. **De la symphyse péricardo-périhépatique** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 15 janvier 1898, p. 48.
10. **De l'anémie séreuse** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 29 janvier 1898, p. 115.
11. **Étude d'un cas d'acromégalie à l'aide des rayons de Rœntgen** (en collaboration avec MM. Gilbert et Poupinel). *Société de biologie*, 29 janvier 1898, p. 119.
12. **Opothérapie médullaire dans la chlorose** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 2 avril 1898, p. 406.
13. **Sur un procédé permettant de déterminer l'état fonctionnel du foie** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 2 juillet 1898, p. 714.

14. **Sclérose du corps thyroïde chez les tuberculeux** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 30 juillet 1898, p. 873.
15. **Maladies du péritoine périhépathique** (en collaboration avec M. Gilbert). In *Traité de médecine et de thérapeutique*, t. V, juillet 1898.
16. **Un cas de tétanos traité par l'injection intra-cérébrale d'antitoxine. Guérison.** *Presse médicale*, 24 août 1898.
17. **Infection thyroïdienne expérimentale** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 1er octobre 1898, p. 889.
18. **Action du bacille typhique sur la glande thyroïde** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 1er octobre 1898, p. 891.
19. **Diphtérie trachéo-bronchique généralisée** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 9 novembre 1898.
20. **Recherches sur l'état de la tension artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 28 janvier 1899, p. 59.
21. **De l'abaissement de la pression artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie** (en collaboration avec M. Gilbert). *Presse médicale*, 4 février 1899.
22. **Influence du jeûne et de l'alimentation sur le rôle protecteur du foie** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 18 mars 1899.
23. **La glande thyroïde dans les maladies infectieuses** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 19 avril 1899.
24. **La glande thyroïde dans les maladies infectieuses.** Thèse, Paris, 1899.
25. **Note sur un cas de mammite gangreneuse** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 15 juillet 1899, et *Presse médicale*, 22 juillet 1899.
26. **De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 29 juillet 1899.
27. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare). Préface de M. Roger. Paris, Maloine, novembre 1899.
28. **Physiologie et pathologie de la glande thyroïde.** Mémoire couronné par l'Académie de médecine. *Prix de l'Académie*, 1899.
29. **Les lésions de la glande thyroïde dans l'intoxication phosphorée** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 20 janvier 1900.
30. **Passage du bacille de Koch dans le lait d'une femme tuberculeuse** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 24 février 1900.
31. **Des modifications anatomiques et chimiques du foie dans la scarlatine** (en collaboration avec M. Roger). *Revue de médecine*, 10 mars 1900.
32. **Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose** (en collaboration avec M. Roger). *Archives générales de médecine*, avril 1900.
33. **Physiologie pathologique de la glande thyroïde au cours des infections.** XIIIe congrès international de médecine, 1900 ; section de pathologie générale, Paris, Masson, p. 224.

34. **Du foie dans les anémies** (en collaboration avec M. Gilbert). XIIIe, congrès international de médecine, 1900; section de pathologie interne, Paris, Masson, p. 224.
35. **Recherches expérimentales sur les infections thyroïdiennes** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 9 août 1900.
36. **Sur l'origine urémique de l'angine de poitrine des artério-scléreux** (en collaboration avec M. Gilbert). *Presse médicale*, 13 octobre 1900.
37. **Recherches sur les modifications du foie dans l'érysipèle et les infections à streptocoque** (en collaboration avec M. Roger), *Revue de médecine*, 10 février 1901.
38. **La pyonéphrose d'origine typhique** (en collaboration avec M. Lardennois). *Presse médicale*, 13 avril 1901, p. 169.
39. **Sur un sérum antipancréatique** (en collaboration avec M. Carnot). *Société de biologie*, 27 avril 1901.
40. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare). Préface de M. Roger (2e édition), avril 1901.
41. **Étude anatomique et chimique du foie dans la variole** (en collaboration avec M. Roger). *Archives de médecine expérimentale*, septembre 1901, p. 661.
42. **Infantilisme expérimental** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 21 décembre 1901.
43. **Analyse chimique du foie infectieux (infections humaines et expérimentales) et des tissus cancéreux** (en collaboration avec M Roger). *In* Roger, *les Maladies infectieuses*. Paris, 1902, p. 1081-1091.
44. **Sur la technique des cultures en tubes de sable** (en collaboration avec M. Carnot). *Société de biologie*, 21 juin 1902, p. 748.
45. **De l'emploi des tubes de sable comme méthode générale d'étude, d'isolement et de sélection des microorganismes mobiles** (en collaboration avec M. Carnot). *Société de biologie*, 5 juillet 1902, p. 860.
46. **Nouvelle note sur l'hypertrophie simple du foie dans l'anémie pernicieuse** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 5 juillet 1902, p. 863.
47. **Action de l'adrénaline sur le développement des gangrènes microbiennes**, *Société de biologie*, 13 décembre 1902.
48. **La glande thyroïde dans la variole** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 19 mai 1903, p. 873.
49. **Neue Untersuchungen über den Zustand der Schilddrüse bei den Pocken** (en collaboration avec M. Roger). *Archives de Virchow*, CLXXIV, 1903.
50. **Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques homologues** (en collaboration avec M. Chassevant). *Société de biologie*, 31 octobre 1903, p. 1255.
51. **Recherches sur le poids spécifique et l'état histologique des foies gras de canard et d'oie** (en collaboration avec M. Gilbert). *Société de biologie*, 6 novembre 1903.

52. **Ostéo-arthropathies métatraumatiques** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 5 décembre 1903, p. 837.
53. **Toxicité de quelques dérivés hydroxylés du benzène** (en collaboration avec M. Chassevant). *Société de biologie*, 12 décembre 1903, p. 1584.
54. **Paralysie faciale dans l'érysipèle** (en collaboration avec M. Paul Thaon). *Société de neurologie*, 4 février 1904, *Revue neurologique*, 1904, p. 186.
55. **Des variations du poids dans la scarlatine** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Presse médicale*, 23 mars 1904.
56. **Toxicité des dérivés carboxylés du benzène** (en collaboration avec M. Chassevant). *Société de biologie*, 16 avril 1904.
57. **Des modifications du poids dans la pneumonie. Importance de la rétention de l'eau dans les infections aiguës** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Société de biologie*, 18 juin 1904.
58. **Toxicité de certains dérivés du benzène** (crésols et acides toluiques) (en collaboration avec M. Chassevant). *Société de biologie*, 25 juin 1904.
59. **Des variations du poids au cours de la variole** (étude clinique et pathogénique) (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Revue de médecine*, 10 juillet 1904, p. 562.
60. **Action de la bactéridie charbonneuse sur la toxine tétanique** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Société de biologie*, 23 juillet 1904.
61. **De la diminution brusque du poids à l'approche de la mort dans certaines infections aiguës** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Presse médicale*, 24 septembre 1904, p. 609.
62. **Action des microbes sur les toxines provenant d'autres espèces microbiennes** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Archives de médecine expérimentale*, octobre 1904, p. 557.
63. **Rapport entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique** (en collaboration avec M. Chassevant). *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XIV, fasc. I et II, 1905.
64. **Développement du bacille charbonneux dans les réseaux d'origine de la veine porte** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 20 mai 1905.
65. **Des embolies hydatiques de l'artère pulmonaire** (en collaboration avec M. Jomier). *Presse médicale*, 14 juin 1905, p. 369.
66. **L'hypophyse chez les tuberculeux** (en collaboration avec M. Paul Thaon). *Congrès de la Tuberculose*, séance du 6 octobre 1905, t. I, p. 493.
67. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare). Préface de M. Roger, 3e édition, octobre 1905.
68. **Exploration fonctionnelle du rein, de l'intestin et du foie chez un myxœdémateux** (en collaboration avec M. Lebret). *Société médicale des hôpitaux*, 27 octobre 1905.

69. **Première note sur la toxicité du contenu intestinal** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 4 novembre 1905.
70. **Deuxième note sur la toxicité du contenu intestinal** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 23 décembre 1905.
71. **De l'action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque** (en collaboration avec M. Paul Thaon). *Société de biologie*, 10 février 1906.
72. **Recherches expérimentales sur l'obstruction intestinale** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 7 avril 1906.
73. **De l'action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque** (en collaboration avec M. Paul Thaon). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mars 1906.
74. **L'occlusion intestinale, pathogénie et physiologie pathologique** (en collaboration avec M. Roger). *Presse médicale*, 23 mai 1906.
75. **Le pouvoir coagulant du contenu intestinal** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 30 juin 1906.
76. **L'infection anaérobique du sang dans l'occlusion expérimentale de l'intestin** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 7 juillet 1906.
77. **L'infection du sang dans l'occlusion intestinale** (en collaboration avec M. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 20 juillet 1906, p. 870.
78. **Les poisons du tube digestif à l'état normal** (en collaboration avec M. Roger) *Revue de médecine*, 10 août 1906.
79. **Recherches expérimentales sur l'occlusion du pylore** (en collaboration avec M. Roger). *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1906, p. 441.
80. **Influence des variations simultanées de la pepsine et de l'acide chlorhydrique sur la digestion peptique** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 27 octobre 1906.
81. **Les sécrétions thyroïdiennes.** *Presse médicale*, 12 décembre 1906.
82. **Les poisons du tube digestif à l'état pathologique** (en collaboration avec M. Roger). *Revue de médecine*, 10 décembre 1906.
83. **Dictionnaire de médecine de Littré et Robin** (collaboration à la nouvelle édition publiée par M. Gilbert), fascicules 1, 2, 3 et 4, 1905-1906.
84. **Recherches sur la digestion peptique. Influence des variations simultanées de la pepsine et de l'acide chlorhydrique** (en collaboration avec M. Roger). *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 15 février 1907.
85. **Recherches sur l'ablation de l'hypophyse** (en collaboration avec M. Thaon). *Société de biologie*, 20 avril 1907.
86. **Kyste hydatique suppuré et gazeux de l'arrière-cavité des épiploons** (en collaboration avec M. Lecène). *Société médicale des hôpitaux*, 31 mai 1907, p. 563.
87. **Passage dans le sang des microbes intestinaux** (note préliminaire) (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 1er juin 1907.

88. **Influence de la saccharine sur la digestion peptique** (en collaboration avec M. Roger). *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1907.

89. **De l'état du foie chez les lapins soumis au régime carné** (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 27 juillet 1907.

90. **Septicémies à microbes anaérobies au cours de divers états infectieux (fièvre typhoïde, ictère catarrhal, purpura rhumatoïde)** (en collaboration avec M. Simon). *Société médicale des hôpitaux*, 18 octobre 1907.

91. **Sur un bacille particulier trouvé dans un kyste hydatique suppuré et gazeux** (*Bacillus moniliformis*). *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1907.

92. **Dictionnaire de médecine de Littré et Robin** (collaboration à la nouvelle édition publiée par M. Gilbert), fascicule 5 et dernier, novembre 1907.

93. **De la septicémie observée chez les lapins soumis au régime carné** (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 14 décembre 1907.

94. **Note sur la toxicité des extraits préparés avec les parois du tube digestif** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 14 mars 1908.

95. **Des affections du foie dues à l'alcool.** *Progrès médical*, 21 mars 1908.

96. **Toxicité des sécrétions duodénales** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 4 avril 1908.

97. **Les septicémies d'origine intestinale chez les lapins immobilisés** (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 11 avril 1908.

98. **Toxicité du contenu duodénal** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 23 mai 1908.

99. **Toxicité du contenu de l'intestin grêle. Influence de la putréfaction** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 25 juillet 1908.

100. **Dictionnaire des termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare) (4e édition). Préface de M. Roger, 10 octobre 1908.

101. **Toxicité des matières fécales** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 7 novembre 1908.

102. **Des variations du poids dans la fièvre typhoïde ; influence de la rétention de l'eau pendant la fièvre** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Société médicale des hôpitaux*, 13 novembre 1908, et *Bulletin médical*, 14 novembre 1908.

103. **Digestion de la viande chez le lapin** (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 19 décembre 1908.

104. **Les auto-intoxications d'origine intestinale.** Mémoire couronné par la Faculté de médecine. Prix Saintour, 1908.

105. **Les hépatites infectieuses aiguës ; leurs causes et leurs lésions.** *Progrès médical*, 6 mars 1909.

106. **Les septicémies consécutives aux ulcérations expérimentales de l'intestin** (en collaboration avec M. Simon). *Société de biologie*, 6 mars 1909.
107. **Les hépatites infectieuses aiguës; description clinique.** *Progrès médical*, 20 mars 1909.
108. **Sur le passage de l'invertine intestinale dans la cavité péritonéale du lapin** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 26 juin 1909.
109. **L'infection du sang par les bactéries de l'intestin** (en collaboration avec M. Simon). *Presse médicale*, 3 juillet 1909.
110. **Sur la toxicité des injections intrapéritonéales d'amygdaline** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 3 juillet 1909.
111. **De l'utilisation de la nourriture animale par l'organisme des lapins** (en collaboration avec M. Simon). *Congrès pour l'avancement des sciences :* session de Lille, 5 août 1909.
112. **Des conditions qui déterminent le passage dans le sang des microbes contenus normalement dans l'intestin** (en collaboration avec M. Simon). *XVIe Congrès international de médecine*. Budapesth, 1er septembre 1909.
113. **La double sécrétion thyroïdienne** *XVIe Congrès international de médecine*, Buda-Pesth, 2 septembre 1909.
114. **Sur le passage de quelques ferments intestinaux dans le péritoine** (en collaboration avec M. Roger). *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1909.
115. **Huit leçons sur les maladies du foie**, in *Les Maladies du foie et leur traitement*, Baillière, éditeur, novembre 1909.
116. **Des effets du régime carné sur l'organisme du lapin** (en collaboration avec M. Simon). *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1909.
117. **Recherches sur l'autolyse aseptique du foie du lapin normal** (en collaboration avec M. Sabaréanu). *Société de biologie*, 19 mars 1910.
118. **Nouvelles recherches sur les poisons intestinaux** (en collaboration avec M. Roger). *Revue de médecine*, 10 avril 1910.
119. **De la péritonite aiguë au cours de cirrhoses alcooliques du foie** (en collaboration avec M. Pignot). *Société médicale des hôpitaux*, 7 avril 1911, p. 469.
120. **Un nouveau cas d'oosporose pulmonaire à forme de bronchectasie** (en collaboration avec M. Bory). *Société médicale des hôpitaux*, 28 avril 1911.
121. **Antolyse du foie du lapin soumis à l'intoxication diphtérique.** *Société de biologie*, 29 juillet 1911.
122. **Acromégalie. Gigantisme. Nanisme**, in *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, fascicule 39, novembre 1911.
123. **Tubercule solitaire du cervelet** (en collaboration avec M. Thiers). *Société médicale des hôpitaux*, 2 février 1912.
124. **Opération de Freund chez un emphysémateux de 18 ans. Ré-**

sultats favorables (en collaboration avec M. Baudet). *Société médicale des hôpitaux*, 23 février 1912.

125. **Dictionnaire de termes techniques de médecine** (en collaboration avec M. Delamare) (5ᵉ édition). Préface de M. Roger, février 1912.

126. **Étude clinique et bactériologique d'un cas de nephrotyphus** (en collaboration avec M. Thiers). *Société médicale des hôpitaux* 15 mars 1912.

127. **Action des liquides isovisqueux en injection intra-veineuse** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 4 mai 1912.

128. **Sur la résistance des lapins néphrectomisés aux injections intra-veineuses de liquide isotonique et de liquide isovisqueux** (en collaboration avec M. Roger). *Société de biologie*, 11 mai 1912.

129. **Pseudo-tuberculose par substances inanimées** (en collaboration avec M. Chaoul). *Société de biologie*, 22 juin 1912.

130. **Notions générales de pathologie et de thérapeutique dans les maladies du corps thyroïde**, in *Traité de thérapeutique pratique* du Pʳ Robin, t. I, octobre 1912.

131. **Recherches sur les pseudo-tuberculoses par substances inanimées** (en collaboration avec M. Chaoul). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, septembre 1912.

132. **Étude comparative des cirrhoses hépatiques**, rapport présenté au *Iᵉʳ Congrès international de pathologie comparée*, octobre 1912.

133. **Considérations générales sur le traitement des maladies infectieuses, et traitement des maladies infectieuses de l'adulte**, in *Thérapeutique des maladies infectieuses* (Bibliothèque de thérapeutique de Gilbert et Carnot), novembre 1912.

134. **Toxicité des extraits de foie et de rein normaux et autolysés** (en collaboration avec M. Bory). *Société de biologie*, 15 février 1913.

135. **Action des liquides isotoniques et des liquides isovisqueux en injections intra-vasculaires. Influence de la néphrectomie** (en collaboration avec M. Roger). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mai 1913.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

GLANDE THYROÏDE

Je poursuis depuis 1898 une série de recherches sur les glandes à sécrétion interne et en particulier sur la glande thyroïde. L'étude systématique de cette glande dans un grand nombre d'autopsies m'a permis de reconnaître combien les lésions de son tissu sont fréquentes ; dans les maladies infectieuses, en particulier, on peut dire que les modifications de la thyroïde sont constantes, mais, suivant les cas, elles affectent un degré plus ou moins prononcé. Ces recherches n'étaient possibles qu'après avoir établi rigoureusement l'anatomie normale de la thyroïde : aussi, ai-je commencé par reprendre cette étude, à la fois chez l'homme et chez les animaux de laboratoire.

Anatomie et physiologie (**22**, **23**, **24**) (1).

Anatomiquement j'ai étudié, au moyen de la méthode des coupes en série, la thyroïde du lapin et du cobaye ; j'ai pu ainsi me rendre compte que les îlots cellulaires signalés par les divers auteurs, et considérés soit comme des canaux pleins, vestiges de conduits excréteurs devenus inutiles (Renaut), soit comme des matériaux de réserve servant à la formation de nouvelles vésicules (Hürthle),

(1) Les chiffres en caractères gras renvoient à la *liste chronologique des publications*, p. 5.

représentent la coupe d'une vésicule passant par un point très rapproché de son pôle, ou encore une vésicule revenue sur elle-même, vidée de son produit de sécrétion ; on rencontre, en effet, tous les intermédiaires entre cet amas cellulaire non vésiculaire et les grandes vésicules distendues par la matière colloïde,

Ce qui détermine l'aspect histologique de la glande, c'est que la

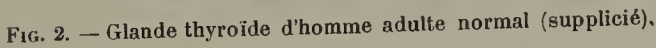


Fig. 1. — Glande thyroïde d'enfant.

matière colloïde, au lieu d'être reprise par les vaisseaux, dès sa formation, comme il arrive pour les autres sécrétions internes, s'accumule là, où elle s'est formée, et c'est sa présence qui entraîne la disposition vésiculaire de la glande. La thyroïde est ainsi composée d'une série d'acini sécréteurs, dont chacun pourra devenir une vésicule. En effet, dès que les cellules sécrètent, la matière colloïde élaborée par elles va se réunir en une goutte, qui les repousse excentriquement, si bien que l'acinus se creuse d'une cavité et, de

sphère pleine qu'il était d'abord, devient une vésicule. Puis, à mesure que la sécrétion augmente, la vésicule se dilate, les cellules s'aplatissent, deviennent linéaires, et sont réduites à une mince couche de protoplasma entourant le noyau ; c'est sous cette forme




Fig. 2. — Glande thyroïde d'homme adulte normal (supplicié).



que les vésicules se présentent le plus souvent chez l'homme adulte. A un moment donné, et plus ou moins tôt suivant le degré d'activité glandulaire, la vésicule vide son contenu dans une cavité lymphatique. Les cellules se rapprochent alors : elles reprennent leurs dimensions ; la vésicule a disparu et on trouve à sa place un îlot cellulaire. Il y a donc ici, comme pour les glandes à sécrétion externe, un temps d'*excrétion*.

Ce temps d'excrétion est marqué par le passage de la matière

colloïde dans les voies lymphatiques intervésiculaires. Il peut être saisi sur certaines glandes d'animaux jeunes ; il est surtout bien visible sur les glandes hyperexcitées, comme on le voit à la suite de l'action de la pilocarpine et de l'iode.

Action de la pilocarpine et de l'iode sur la sécrétion thyroïdienne (24).

Pour étudier le mécanisme de la sécrétion thyroïdienne, j'ai cherché à stimuler cette fonction au moyen de diverses substances chimiques. Deux corps, le nitrate de pilocarpine et l'iode, m'ont donné à ce point de vue d'excellents résultats. Le premier agit sur la thyroïde comme sur la plupart des autres parenchymes ; c'est un stimulant banal de l'activité glandulaire. Le second exerce une action élective, comme le faisaient prévoir les analyses chimiques du tissu thyroïdien et les résultats fournis par la thérapeutique.

En maintenant les animaux pendant plusieurs jours sous l'action de la pilocarpine, j'ai obtenu des modifications profondes du tissu caractérisées par une sécrétion excessivement intense ; l'intoxication suraiguë, qui avait été seule employée jusque-là, ne donne au contraire que de la congestion et des modifications cellulaires peu importantes.

L'iode m'a donné des résultats encore plus remarquables ; son action est plus brutale et semble épuiser rapidement la glande. Comme on pouvait le prévoir, les mêmes phénomènes ne se produisent pas après l'injection d'iodure de potassium ; ce corps ne détermine qu'un léger degré de congestion avec un peu d'exagération de la sécrétion colloïde ; mais l'état de la glande n'est pas comparable à celui que l'on constate après injection d'iode. Par contre, j'ai noté incidemment dans les intoxications prolongées par l'iodure de potassium, des lésions profondes des capsules surrénales.

Fonctionnement de la glande thyroïde (81, 112).

La glande thyroïde appartient au groupe des glandes à sécrétion interne, puisqu'elle est dépourvue de canal excréteur et pourtant

elle se rapproche beaucoup, par le mécanisme de son fonctionnement, des glandes à sécrétion externe. Comme dans ces glandes la cellule est bipolaire ; le produit sécrété sort de la cellule par le pôle opposé à celui qui est en contact avec les vaisseaux et s'accumule dans la cavité de l'acinus. Mais cet acinus a perdu son pédicule ; la matière colloïde le distend et le transforme en vésicule ; quand elle en sort elle se déverse dans les canalicules lymphatiques, qui vont la conduire dans le torrent sanguin. Tout autre est le mécanisme de la sécrétion dans les autres glandes à sécrétion interne, la surrénale par exemple ; ici, la cellule sécrétante n'a qu'un seul pôle, elle est en contact avec le capillaire sanguin et n'avoisine aucune cavité épithéliale, si bien que le produit de la sécrétion suit, pour quitter la cellule, le même chemin qu'avaient pris les matériaux qui devaient servir au travail glandulaire.

La thyroïde occupe donc une place à part dans le système glandulaire : c'est une glande à sécrétion externe dont l'appareil excréteur a été remplacé par les lymphatiques ; c'est une glande à *sécrétion externe* et à *excrétion interne*.

J'ai été amené ainsi à émettre l'hypothèse que la sécrétion de la colloïde n'est pas la seule fonction thyroïdienne. Si l'on admet avec Brown-Séquard que les glandes à sécrétion externe fabriquent en plus du produit qui s'échappe par le canal excréteur, des substances qui passent directement dans le sang, on peut penser qu'en plus de la colloïde, véritable sécrétion externe, la cellule thyroïdienne forme d'autres corps qui s'échappent par le pôle vasculaire et sont déversées immédiatement dans le torrent circulatoire. Cette deuxième sécrétion thyroïdienne est à proprement parler une sécrétion interne : elle échappe à l'analyse histologique comme la plupart des sécrétions du même ordre ; son existence éclaire d'un jour nouveau toute la pathologie thyroïdienne.

La glande thyroïde dans les maladies infectieuses (23, 24, 28).

Cette étude est basée sur l'examen de quarante thyroïdes recueillies à l'autopsie de malades morts d'infections variées (scar-

latine, rougeole, variole, diphtérie, fièvre typhoïde, gastro-entérite aiguë, méningite cérébro-spinale, rage, coqueluche, péritonite purulente). Dans tous ces cas, j'ai pu reconnaître une augmentation parfois considérable du volume de la glande ; au microscope, les modifications sont de deux ordres : le premier degré

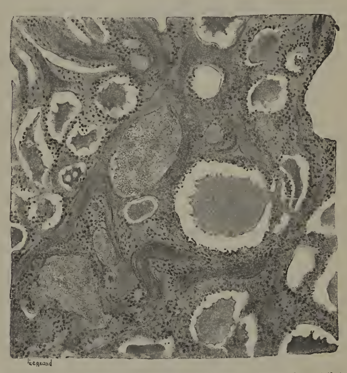


Fig. 3. — Glande thyroïde d'homme adulte mort de scarlatine. Dilatation considérable de vaisseaux. Traînées de matière colloïde entourant les vésicules.

consiste uniquement en un réveil de l'activité glandulaire ; l'organe présente alors le même aspect que lorsqu'on l'excite expérimentalement par la pilocarpine. Quand le processus va plus loin, de véritables lésions apparaissent : la matière colloïde se fragmente en grosses granulations, dont les propriétés tinctoriales changent ; les cellules deviennent claires, impropres à la sécrétion, puis elles

se nécrosent et disparaissent. Somme toute, il y a *hyperthyroïdie* puis *dysthyroïdie*, et enfin, *athyroïdie*. A côté de ces altérations du parenchyme même de la glande, évoluent parallèlement des lésions interstitielles, portant en particulier sur les vaisseaux : hémorragies, artérite, phlébite.

Expérimentalement, j'ai pu reproduire les mêmes altérations par injection de microbes ou de toxines dans la circulation générale ; les lésions paraissent souvent beaucoup plus profondes que chez l'homme, et j'ai observé des nécroses cellulaires avec tuméfaction du noyau.

En présence de ces altérations, on pouvait se demander si la thyroïde joue un rôle dans la résistance de l'organisme à l'infection ; j'ai cherché à résoudre cette question par l'expérimentation ; pour cela, j'ai pratiqué des thyroïdectomies chez le lapin, animal qui, comme on le sait, supporte parfaitement cette opération pourvu que l'on laisse en place les parathyroïdes inférieures ; mais je n'ai pas observé de différence dans la résistance à l'infection entre les animaux privés de thyroïde et les témoins.

La glande thyroïde dans la variole (48, 49).

Dans mes premiers travaux faits en collaboration avec M. Roger, j'avais déjà eu l'occasion de pratiquer l'examen d'une thyroïde variolique ; il nous a paru utile de revenir sur ce sujet, et dans deux articles, parue l'un dans la *Presse médicale*, l'autre dans les *Archives de Virchow*, nous avons rapporté les résultats de l'examen de seize thyroïdes varioliques. Les altérations que nous y avons trouvées sont de même nature que celles que nous avons décrites dans d'autres infections aiguës; elles se caractérisent d'abord par une augmentation de la sécrétion colloïde, puis, par des troubles de l'architecture de la glande avec disparition de l'ordination vésiculaire, troubles souvent plus marqués que dans d'autres infections ; enfin par des modifications de la colloïde, l'arrêt de la sécrétion, des hémorragies.

Chez les prématurés et les enfants issus de mères atteintes de variole, la thyroïde présente un aspect particulier ; elle est alors

complètement vide de matière colloïde ; les vésicules renferment des cellules claires ; toute activité sécrétoire paraît disparue.

Ainsi, contrairement à l'opinion défendue par Kashiwamura, on peut affirmer que les états pathologiques de la glande thyroïde sont très fréquents. Les variations dans le volume de la glande tiennent aux modifications sécrétoires, si souvent observées ici ; grâce à la disposition particulière du tissu thyroïdien, les deux temps de

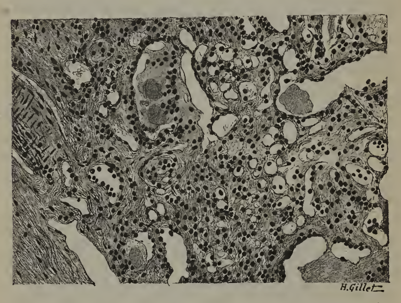


Fig. 4. — Coupe de thyroïde variolique ; disparition de la forme vésiculaire.

sécrétion et d'excrétion se font, pour ainsi dire, sous les yeux de l'observateur ; comme le produit de sécrétion s'accumule normalement au point où il a été élaboré et que cette glande est à elle-même son propre réservoir, les changements de volume de l'organe sont particulièrement fréquents et marqués. Tous ces résultats, concernant les maladies infectieuses, ont été confirmés par les recherches de Torri (*Il Policlinico*, 1900, pp. 145 et 280) et de Crispino (*Giorn. dell' Assoc. napol. dei medici e natural.*; XIII, 3).

Des lésions de la glande dans la syphilis héréditaire
(*in* Thèse **24**).

J'ai examiné la thyroïde d'*hérédo-syphilitiques* mort-nés ou morts peu de jours après la naissance ; dans tous les cas, j'ai trouvé des modifications profondes ; arrêt de la sécrétion colloïde et foyers de nécrose cellulaire. Ces résultats ont été confirmés depuis par Bérard (*Nouveau Traité de Chirurgie* de Le Dentu et Delbet, fascicule XX. p. 119).

Des altérations analogues se rencontrent chez les fœtus et les nouveau-nés issus de mères atteintes d'autres maladies infectieuses, variole, rougeole, et même scarlatine et érysipèle. Nous comptons revenir prochainement sur ce sujet.

Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose
(**16**, **32**).

Dans la thyroïde, comme dans les autres parties de l'organisme, la tuberculose peut provoquer deux ordres de lésions : la lésion spécifique, due à la présence du bacille lui-même dans la glande, le tubercule, et une altération banale, produite par l'action à distance des toxines, la sclérose. On peut voir au niveau de la thyroïde les différents aspects qu'affectent d'habitude les lésions tuberculeuses, depuis les grosses masses caséeuses ramollies, jusqu'aux granulations microscopiques ; aussi ai-je pu décrire, avec M. Roger, quatre formes anatomiques de tuberculose thyroïdienne : dans les deux premières, l'attention est attirée cliniquement sur la glande, qui est augmentée de volume, c'est le *goitre tuberculeux*, qui peut, soit comprimer les organes voisins (trachée, nerfs), soit se développer extérieurement. Les deux dernières, au contraire, ne sont reconnues qu'à l'autopsie (tuberculose miliaire de l'organe), ou même seulement à l'examen histologique.

L'expérimentation nous a permis d'élucider l'histogénèse du tubercule thyroïdien : ici, comme dans les autres parties de l'organisme, le tubercule se forme aux dépens des éléments mésoder-

miques, tandis que les cellules épithéliales dégénèrent et disparaissent.

La sclérose thyroïdienne des tuberculeux, que j'ai décrite avec M. Roger, est une altération pour ainsi dire constante : nous l'avons rencontrée onze fois sur douze cas examinés. Cette sclérose peut affecter deux formes: dans la *forme atrophique*, qui est de beaucoup la plus fréquente, le tissu conjonctif se dispose suivant le type elliptique ou ogival, suivant le type arrondi, ou suivant le type irrégulier; la *forme hypertrophique* est plus rare, et nous n'en avons observé qu'un seul cas, chez une diabétique tuberculeuse.

Les symptômes cliniques de la sclérose tuberculeuse de la glande thyroïde sont encore mal connus ; ils semblent qu'ils doivent se traduire par ceux de l'hypothyroïdie ; et nous serions tentés d'expliquer l'embonpoint souvent exagéré des sujets guéris de tuberculose par une insuffisance fonctionnelle liée à la sclérose de la glande. Une observation de Breton vient à l'appui de cette idée : dans ce cas, en effet, on vit des troubles liés à un goitre exophtalmique s'amender à mesure que se développaient des signes non douteux de tuberculose pulmonaire.

Infections thyroïdiennes expérimentales (17, 18, 35).

Ces recherches ont été effectuées à l'aide de différents microbes, en particulier le staphylocoque et le bacille typhique. Nous introduisions les bactéries dans la glande par les vaisseaux : les microbes pénètrent ainsi dans l'organe progressivement, comme dans les conditions naturelles. Nous avons ainsi déterminé des *thyroïdites interstitielles* avec accumulation de leucocytes, des *thyroïdites hémorragiques* et des *thyroïdites parenchymateuses* avec dégénérescence aiguë de l'épithélium ; enfin quand l'animal avait survécu un temps suffisant, nous avons vu se développer une véritable *sclérose thyroïdienne.*

Des lésions de la glande thyroïde dans l'intoxication phosphorée (29).

J'ai montré que le phosphore injecté sous la peau amenait une nécrose étendue de l'épithélium thyroïdien.

Infantilisme expérimental (42).

J'ai pu déterminer des scléroses de la glande thyroïde, en injectant une solution de naphtol dans les vaisseaux thyroïdiens. Chez le jeune chien, cette sclérose est suivie d'un arrêt de dévcloppe ment très marqué ; tandis que le témoin augmente rapidement et prend un pelage laineux et ondulé, l'opéré reste d'abord stationnaire, son poids ne progresse ensuite que lentement, et ses poils demeurent courts et clairs. Ainsi nous avons reproduit un véritable état d'infantilisme, lié à l'hypothyroïdie déterminée par la sclérose. Nous apportons ainsi la démonstration directe de l'opinion qui rattache l'infantilisme le plus souvent, sinon toujours, à une dystrophie thyroïdienne.

Exploration fonctionnelle du rein, de l'intestin et du foie chez un myxœdémateux (68).

Bien que le plus souvent le rein, l'intestin, le foie ne paraissent pas lésés au cours du myxœdème, l'exploration de ces organes, faite au moyen des méthodes appropriées, montre l'insuffisance de leur fonctionnement.

J'ai pu m'en rendre compte dans un cas où l'épreuve du bleu de méthylène montra le retard de l'élimination rénale, où l'ingestion d'un cachet de carmin au cours d'un repas d'épreuve mit en évidence la lenteur de la traversée digestive, et enfin où la glycosurie alimentaire faite avec le sirop de sucre donna un résultat positif, révélant l'existence d'une insuffisance hépatique latente. Ainsi chez ce malade le rein, l'intestin et le foie avaient un fonctionnement imparfait ou, pour mieux dirc, ralenti.

Le traitement thyroïdien, en même temps qu'il faisait disparaître les autres symptômes du myxœdème, améliora les diverses fonctions viscérales, et les mêmes épreuves répétées à la sortie du malade montrèrent la réalité de cette transformation.

Ces recherches expliquent la physiologie pathologique de l'insuffisance thyroïdienne ; elles ont été confirmées récemment par Jacques Parisot (*Progrès médical*, 30 avril 1910) ; elles éclairent en

particulier la question encore si controversée des glycosuries d'origine thyroïdienne ; celles-ci peuvent se montrer en effet aussi bien dans la maladie de Basedow et sous l'influence de l'hyperthyroïdie expérimentale ou thérapeutique que dans le myxœdème et à la suite de la thyroïdectomie. Les résultats que j'ai obtenus montrent que la sécrétion thyroïdienne agit comme une véritable hormone vis-à-vis des autres sécrétions glandulaires ; ils établissent que pour apprécier exactement l'action de la thyroïde, il faut tenir compte du retentissement qu'exercent ses sécrétions sur les différents appareils.

Conception d'ensemble de la pathologie thyroïdienne (81).

Ces différents travaux m'ont conduit à une conception nouvelle de la pathologie de la glande thyroïde.

Dans la thyroïde comme dans les glandes à sécrétion externe, l'excrétion est distincte de la sécrétion. Ces deux moments du fonctionnement thyroïdien peuvent être troublés par une modification pathologique.

I. Troubles de l'excrétion. — Quand il y a arrêt de l'écoulement de la colloïde, les vésicules se dilatent ; un kyste colloïde se produit. Si le trouble de l'excrétion porte sur toutes les vésicules de la glande, l'organe entier devient kystique, et le goitre colloïde ne paraît pas être autre chose que le résultat de la dilatation kystique de la glande. Il est donc comparable à l'hydronéphrose qui se développe quand l'uretère est bouché ; la seule différence est que la thyroïde ne possède pas de cavité distincte où s'accumule la totalité du produit sécrété par les diverses parties de la glande ; elle est à elle-même son propre réservoir. Cette dilatation kystique de la glande peut être appelée *hydrothyroïde*.

II. Troubles de la sécrétion. — Jusqu'ici, on n'envisageait qu'une seule sécrétion thyroïdienne, et on décrivait l'hypothyroïdie, dont le tableau le plus complet est fourni par le myxœdème congénital ou acquis, et l'hyperthyroïdie, à laquelle la plupart des auteurs actuels rapportent les symptômes de la maladie de Basedow. Or, en rapprochant les faits cliniques et expérimentaux des examens

anatomo-pathologiques, on s'aperçoit que les phénomènes d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ne correspondent pas toujours au défaut ou à l'exagération de la sécrétion colloïde.

L'hypersécrétion colloïde se rencontre dans les maladies infectieuses, et il est bien difficile dans le complexus morbide de savoir quels phénomènes peuvent lui être rapportés. Elle manque dans la maladie de Basedow, bien que les symptômes de cette affection puissent être reproduits expérimentalement quand on soumet un sujet à un traitement thyroïdien intensif. Et l'on est en droit de se demander si ces symptômes ne sont pas dus à l'exagération d'une sécrétion thyroïdienne autre que la sécrétion colloïde.

Le défaut de la sécrétion colloïde est réalisé dans certains cas de goitre ; quand l'excrétion est entravée au niveau de toutes les vésicules, la rétention est complète et la privation de colloïde absolue. Or les troubles qui accompagnent cette rétention telle qu'on l'observe dans le goitre endémique ne comprennent pas tous les symptômes qu'engendre l'ablation ou l'atrophie de la thyroïde. L'un au moins de ces symptômes manque complètement, c'est l'infiltration des téguments. Si le trouble tégumentaire du myxœdème n'existe à aucun degré chez le crétin goitreux, c'est que la rétention colloïde ne peut produire les mêmes effets que la disparition ou l'agénésie de la thyroïde. Ainsi, dans la thyroïde comme dans les glandes à sécrétion externe, l'obstacle à l'écoulement du produit sécrété ne donne pas lieu à tous les symptômes qu'engendre la suppression de la glande.

L'étude des syndromes thyroïdiens conduit donc, comme l'avait fait celle de l'histologie de la glande (voir plus haut : *fonctionnement de la glande thyroïde*, p. 16), à la conception d'une autre sécrétion thyroïdienne distincte de la sécrétion colloïde.

Les troubles de la sécrétion seront donc différents suivant qu'ils porteront sur les deux sécrétions à la fois ou sur l'une ou l'autre en particulier. Il est encore trop tôt pour classer définitivement les diverses variétés d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie. Il paraît toutefois légitime d'admettre :

1° Une *insuffisance thyroïdienne complète* qui résulte de la diminution ou de la suppression des différentes fonctions dévolues à la

thyroïde ; l'idiotie myxœdémateuse réalise le type achevé de cette première modalité pathologique ;

2° Une *insuffisance thyroïdienne incomplète* par arrêt de la sécrétion colloïde ; le crétin goitreux semble être le résultat de ce trouble ; dans ce cas, l'infiltration myxœdémateuse des téguments fait défaut ;

3° Une *insuffisance thyroïdienne incomplète* par défaut de la véritable sécrétion interne de la glande sans trouble de la sécrétion colloïde ; certaines variétés d'obésité doivent rentrer dans ce groupe.

Parmi les hyperthyroïdies, on décrira de même :

1° Une *hyperthyroïdie* par exagération de *toutes* les fonctions thyroïdiennes ;

2° Une *hyperthyroïdie* par exagération de la *seule sécrétion interne* de la glande ; ces deux variétés d'hyperthyroïdie correspondent à la maladie de Basedow, syndrome complexe qui sera probablement démembré plus tard ;

3° Une *hyperthyroïdie* par exagération de la seule *sécrétion colloïde ;* c'est l'hyperthyroïdie que l'on rencontre dans les maladies infectieuses; il est difficile d'y rattacher actuellement un type clinique spécial.

Enfin, l'exagération de l'une des sécrétions peut s'associer à la diminution de l'autre ; tels sont les cas où des symptômes de myxœdème apparaissent au milieu de phénomènes que l'on attribue au goitre exophtalmique.

Notions générales de thérapeutique dans les affections de la glande thyroïde (130).

Ces études sur la pathologie de la glande thyroïde m'ont permis de poser les indications générales de l'intervention thérapeutique dans les affections thyroïdiennes. En dehors des cas rares où le traitement doit s'adresser à la cause même du trouble morbide, la thérapeutique doit se contenter de rémédier au désordre des fonctions de la glande.

Trois médications peuvent être mises en œuvre :

L'une consiste dans l'emploi de l'iode, qui a, comme je l'ai montré, une action remarquable sur la sécrétion colloïde.

Une autre utilise l'opothérapie thyroïdienne, soit que la glande serve dans son entier, soit qu'on ait recours seulement à l'une de ses parties constituantes comme l'iodothyrine ou l'extrait délipoïdé ; enfin une dernière cherche dans le sérum des animaux éthyroïdés le moyen de pallier l'exagération de l'activité glandulaire.

L'iode me paraît avoir des indications bien établies dans certains faits d'hypothyroïdie à côté de la médication opothérapique ; il convient aux cas où la colloïde n'est pas sécrétée en quantité suffisante, à condition toutefois que la cellule glandulaire ne soit pas détruite ; il doit être surtout utilisé quand la stagnation de la colloïde détermine l'engorgement de la glande. Aussi convient-il dans certains goitres aigus, où la dilatation de la glande est due à l'accumulation des produits sécrétés. C'est le médicament qui remédie aux vices de l'excrétion thyroïdienne.



La sclérose atrophique de la thyroïde, fréquente chez les tuberculeux comme nous l'avons montré, ne comporte pas le plus souvent d'indications thérapeutiques particulières. Si l'hypothyroïdie pourtant était marquée on devrait recourir à l'indication opothérapique, tout en n'oubliant pas que le traitement thyroïdien active la dénutrition et détermine l'amaigrissement. Il faudra donc proportionner exactement la dose du médicament au déficit thyroïdien présenté par le malade.

Nanisme (122).

Le nanisme, dont l'histoire se rattache par tant de côtés à celle de la pathologie thyroïdienne, n'avait pas fait jusqu'à présent l'objet d'aucune étude d'ensemble dans les ouvrages didactiques de médecine. Les grands dictionnaires de médecine n'y consacrent que de courts articles ; aussi le travail que j'ai publié en 1912 dans le *Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique* peut être considéré comme la première étude didactique écrite dans un but uniquement médical et nosographique.

Comme je l'ai fait remarquer, le nanisme doit être considéré

comme un syndrome. On peut le définir « l'étude d'un sujet dont la taille est de beaucoup inférieure à celle des autres individus du même âge et de la même race ». Cette définition, conforme à celle de Littré, permet d'englober dans une même étude tous les êtres remarquables par l'exiguïté de leur taille quelle que soit l'origine de leur malformation.

La description clinique comprend différents chapitres qui concernent la taille, l'état du squelette révélé par la radiographie, la dentition, la force musculaire, l'appareil génital et les facultés intellectuelles.

Le nanisme peut débuter à un moment quelconque du développement de l'être ; le plus souvent il apparaît dans les premières années de la vie ; ce n'est qu'exceptionnellement qu'il commence pendant la vie intra-utérine. Chose curieuse, la croissance chez certains nains reste possible bien plus longtemps que chez les individus normaux et parfois même pendant toute la vie, en raison de l'ossification tardive et parfois toujours incomplète du cartilage de conjugaison.

Les formes cliniques sont nombreuses ; j'ai distingué une forme pure où la petitesse de la taille est le seul trouble qu'on puisse relever, et des formes associées. Parmi celles-ci, j'ai rangé :

Le nanisme avec infantilisme ou nanisme avec insuffisance des glandes génitales ;

Le nanisme myxœdémateux ou nanisme avec insuffisance thyroïdienne ;

Le nanisme mitral ou cardiaque ou nanisme avec insuffisance vasculaire ;

Le nanisme avec idiotie ou nanisme avec insuffisance cérébrale ;

Le nanisme rachitique ;

Le nanisme avec achondroplasie ;

Le nanisme pottique.

Dans l'étiologie, j'ai fait ressortir l'influence du traumatisme, des infections et des intoxications, en mettant en relief l'action de la syphilis héréditaire qui, comme je l'ai montré, lèse si souvent la glande thyroïde.

La pathogénie du nanisme est restée entourée d'obscurité jus-

qu'au jour où a été mise en évidence l'influence de certaines glandes à sécrétion interne, en particulier de la thyroïde, sur la croissance. A côté de la thyroïde il faut faire une place à l'action des glandules parathyroïdes, du thymus, de l'hypophyse, des surrénales, du pancréas. Dans certains cas une modification des glandes endocrines ne paraît pas pouvoir être incriminée, et j'ai discuté l'action de l'angustie vasculaire généralisée, des lésions cardiaques et enfin celle du système nerveux.

Le traitement doit être étiologique quand la cause a pu être exactement déterminée ; souvent il sera pathogénique, et consistera en l'administration de préparations thyroïdiennes.

GLANDES PARATHYROÏDES

L'étude de ces glandes est rendue fort difficile par la difficulté que l'on éprouve à les distinguer macroscopiquement des autres organes situés au voisinage de la thyroïde. Souvent, les glandules considérées à l'autopsie comme étant des parathyroïdes sont reconnues à l'examen histologique comme des ganglions lymphatiques ou des lobules thyroïdiens aberrants. Néanmoins, dans un certain nombre de cas, j'ai pu étudier les parathyroïdes.

Les parathyroïdes dans les infections (24).

Dans plusieurs cas de scarlatine et de diphtérie, j'ai trouvé les parathyroïdes altérées ; parfois toute la lésion se bornait à de la congestion ; mais, dans d'autres cas, les cellules avaient perdu leur disposition en travées régulières, le protoplasma était granuleux et mal limité.

Dans l'hérédo-syphilis, j'ai signalé la prolifération du tissu conjonctif au niveau des parathyroïdes ; depuis, Pepere a fait la même constatation, et Harvier dans sa thèse (1909) a retrouvé la même lésion dans les six cas qu'il a examinés.

La tuberculose des parathyroïdes.

J'ai observé un exemple de cette localisation rare du processus tuberculeux ; j'ai pu, sur des coupes, reconnaître la présence d'une granulation tuberculeuse contenant des bacilles de Koch. Ce cas, avec le dessin de la préparation histologique, sera publié ultérieurement.

HYPOPHYSE

J'ai entrepris depuis plusieurs années, avec l'aide de M. Paul Thaon, l'étude de l'hypophyse. Nous avons examiné cette glande dans un grand nombre d'autopsies, et nous avons pu nous rendre compte de la fréquence des modifications pathologiques qu'elle subit.

Nous avons repris l'étude de l'anatomie normale de la glande en nous servant surtout d'organes prélevés sur des animaux ; pour cela, nous nous sommes adressés principalement aux ovidés, dont l'hypophyse a une structure qui la rapproche de celle de l'homme. Par la méthode des coupes en série, nous avons pu nous rendre compte de l'architecture de la glande et du mécanisme de la sécrétion. Ces différents résultats feront l'objet de travaux qui seront publiés ultérieurement.

L'hypophyse chez les tuberculeux (66).

L'étude de l'hypophyse dans 18 cas de tuberculose aiguë, subaiguë et chronique m'a montré la fréquence de ses lésions au cours de cette maladie. Une seule fois sur ces 18 cas j'ai trouvé un nodule embryonnaire rappelant une granulation tuberculeuse ; encore ne contenait-il pas de cellule géante ; dans les autres cas, les lésions n'étaient pas spécifiques. Dans la tuberculose chronique, la glande est généralement augmentée de poids ; à l'examen histologique on constate une sclérose en îlots disséminés ; de plus, les éléments colorés sont moins abondants qu'à l'état normal, et les chromophobes sont nombreux. On peut donc en conclure que la sclérose hypophysaire s'accompagne d'une diminution de l'activité sécrétoire de la glande.

Dans les cas aigus, l'aspect n'est pas le même, les vaisseaux sont dilatés, les éléments colorés nombreux, et on ne rencontre aucune trace de sclérose.

Action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque (71, 73).

J'ai recherché, avec l'aide de M. Thaon, l'action des extraits d'hypophyse de bovidés sur la pression artérielle du lapin ; nous avons reconnu, comme l'avaient déjà fait antérieurement à nous Howell et Silvestrini, que l'injection de l'extrait du lobe antérieur n'était suivie d'aucun effet. Le lobe postérieur seul est actif ; il détermine d'abord une légère élévation de la pression artérielle, suivie d'un court plateau, puis d'une chute brusque et profonde,

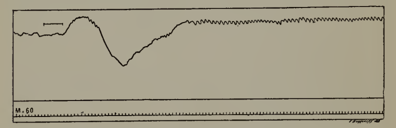


Fig. 5. — Injection d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse (dose moyenne). Le trait horizontal placé au-dessus de la courbe indique le moment et la durée de l'injection.

enfin la pression remonte lentement à son niveau primitif et s'y maintient. En même temps, les pulsations cardiaques deviennent moins rapides et plus amples qu'elles n'étaient auparavant (fig. 5).

Nous avons reconnu de plus que si la section d'un seul pneumogastrique ne modifie nullement l'action de l'extrait hypophysaire, celle des deux nerfs vagues rend l'injection à peu près inactive. Nous avons varié cette expérience de plusieurs façons différentes ; nous avons pu notamment couper les pneumogastriques pendant que nous inscrivions la pression artérielle; nous avons vu, comme le montre l'un des tracés annexés à notre mémoire, les pulsations redevenir normales à partir du moment où le second pneumogas-

trique était sectionné. Ces recherches établissent donc définitivement que l'action de l'extrait hypophysaire sur le rythme cardiaque se fait par l'intermédiaire des nerfs vagues.

Recherches sur l'ablation de l'hypophyse (85).

L'ablation de l'hypophyse est une opération particulièrement délicate ; quelle que soit la voie par laquelle on aborde la glande, on est exposé à blesser d'autres organes, sinus veineux, nerfs, substance cérébrale ; de plus, l'infection des méninges ne peut pas toujours être évitée. On comprend par suite combien les résultats obtenus sont incertains. Comme de plus, certains auteurs ont tenu compte des cas où la glande avait été incomplètement enlevée, on conçoit pourquoi, malgré le grand nombre d'expériences entreprises, les symptômes de l'insuffisance hypophysaire expérimentale ne sont pas encore connus avec certitude.

Après avoir essayé, avec M. Thaon, diverses voies, buccale, cervicale, temporale, je me suis arrêté à cette dernière. Nous avons ainsi opéré douze chiens. Tous nos animaux ont succombé rapidement ; dans un seul cas, nous avons obtenu une survie de seize jours ; il s'agissait dans ce cas d'une chienne de deux ans qui, après l'ablation complète de la glande, présenta un amaigrissement rapide, une asthénie progressive, surtout une faiblesse marquée du train postérieur, de la torpeur, de l'anorexie et une accélération notable de la respiration. Elle mourut dans un état de cachexie extrême après avoir présenté pendant les derniers jours des mouvements de manège avec rotation vers la gauche. Certains de ces symptômes doivent être rapportés aux lésions nerveuses; d'autres comme l'asthénie progressive, l'amaigrissement, la torpeur peuvent être mis sur le compte de l'insuffisance hypophysaire ; la glande en effet avait été enlevée dans sa totalité, comme l'autopsie nous permit de le reconnaître.

Ainsi, contrairement à ce qu'ont soutenu certains auteurs, après l'hypophysectomie totale, la mort n'est pas forcément immédiate ; la vie peut se prolonger un certain temps après la suppression totale de la glande.

Acromégalie (122).

En 1912, j'ai écrit dans le *Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique* l'article *Acromégalie*. Pour faciliter l'étude clinique de cette affection, j'ai classé les symptômes en trois groupes : symptômes dystrophiques, symptômes viscéreux et symptômes de tumeur cérébrale.

J'ai décrit des formes cliniques suivant la rapidtié de l'évolution (*forme bénigne* et *forme maligne*), suivant l'abondance des symptômes (*forme complète* et *formes frustes*), suivant la prédominance de certains symptômes (*forme amyotrophique*, *forme douloureuse*, *forme paralytique*), suivant l'âge du malade (*forme infantile* et *forme tardive* ou *sénile*), suivant l'absence ou la présence de phénomènes accompagnant ordinairement d'autres états morbides (*forme pure* et *formes associées*).

Dans la pathogénie qui constitue l'un des chapitres les plus intéressants de cette étude, j'ai insisté surtout sur la théorie hypophysaire, j'ai montré les raisons qui permettent de rattacher l'acromégalie à un trouble du fonctionnement de la glande pituitaire, et en particulier à une activité exagérée et probablement déviée de cet organe. Ce problème pathogénique reste d'ailleurs en suspens, et de nouvelles recherches sont indispensables pour conclure d'une façon définitive. Enfin j'ai discuté le mécanisme de la glycosurie et l'hypertrophie cardiaque.

La thérapeutique met entre les mains des médecins trois moyens pour lutter contre cette affection : l'opothérapie hypophysaire qui doit être rejetée, car elle est parfois plus nuisible qu'utile; l'ablation chirurgicale de la glande, opération qui semble bien rare dans ses indications et bien précaire dans ses résultats ; enfin la radiothérapie qui paraît être à l'heure actuelle le traitement de choix de l'acromégalie.

Gigantisme (36).

Le gigantisme est, à n'en pas douter, un syndrome hypophysaire ; je l'ai défini dans l'article que je lui ai consacré dans le *Nouveau*

Traité de médecine et de thérapeutique, « l'état d'un individu dont la taille est notablement supérieure à celle des êtres de la même race ». Cette définition nous a paru préférable à celles de Larcher, de Henry Meige, de Launois et Roy qui sont plus restrictives. En médecine, le terme gigantisme ne s'applique pas seulement à l'état de l'individu qualifié *géant;* il désigne encore le processus lui-même qui détermine l'anomalie, et comme ce processus ne nous est encore connu que par les symptômes auxquels il donne lieu, le gigantisme peut être regardé actuellement comme un syndrome.

Dans la description clinique, j'ai étudié, comme je l'ai fait pour le nanisme, l'état de la taille et des différentes parties du squelette, l'appareil musculaire, le système génital, le développement intellectuel.

L'évolution permet de distinguer un gigantisme *progressif* et un gigantisme qualifié parfois de *définitif*, en ce sens que la croissance s'arrête à un moment donné et que la taille paraît définitivement fixée; elle montre aussi l'existence d'un gigantisme *transitoire* ou *passager*, qui disparaît bientôt, le sujet ayant à l'âge adulte une stature semblable à celle des autres sujets dont la taille s'est accrue d'une façon régulière.

D'autres formes cliniques tiennent à la présence de troubles qui ne font pas partie intégrante du syndrome. Aussi ai-je distingué une *forme pure*, qui peut rester telle pendant toute la vie du malade ou aboutir à une des formes suivantes, et des *formes associées*, dont les principales sont la forme *infantile* caractérisée par l'arrêt du développement des organes génitaux, et la forme *acromégalique*. Discutant les rapports du gigantisme et de l'acromégalie, j'ai conclu avec le professeur Hutinel que ce sont deux états morbides distincts, l'acromégalie pouvant se montrer, comme l'ont prouvé des observations récentes, quand les cartilages articulaires ne sont pas encore soudés.

Dans la pathogénie, j'ai fait ressortir deux faits dominants : l'atrophie des organes génitaux et l'hypertrophie de l'hypophyse. Le premier de ces troubles détermine le gigantisme eunuchoïde qui n'est jamais bien considérable ; l'entrée en jeu de l'hypophyse semble nécessaire pour amener la taille à un développement vraiment démesuré.

FOIE

Note sur un cas de cirrhose alcoolique hypertrophique diffuse (5).

Dans cette note, j'ai décrit, avec M. Gilbert, une forme particulière de cirrhose alcoolique hypertrophique, caractérisée cliniquement par son évolution relativement rapide, et anatomiquement par la disposition du tissu conjonctif qui pénètre dans le lobule, en dissociant les travées. Depuis cette publication, M. Gilbert est revenu, avec M. Castaigne, sur cette forme particulière de cirrhose, à propos de nouveaux cas qu'il avait observés; il ne s'agit donc pas là d'une exception, mais d'un type anatomo-clinique de cirrhose simple non encore mentionné.

De l'abaissement de la pression artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie (20, 21).

Ce travail, fait en collaboration avec M. Gilbert, montre qu'il faut ranger, parmi les symptômes constants de la cirrhose alcoolique, l'abaissement de la tension artérielle ; ce signe n'apparaît pas seulement à la phase ultime, comme on le pensait jusque-là, en le mettant sous la dépendance de la cachexie ; il se montre dès que l'ascite est constituée et permet parfois d'affirmer la cirrhose dans les cas où le diagnostic est douteux. Ces résultats ont été confirmés par Mlle Dobrynine dans sa thèse (1900).

Nous avons pu établir expérimentalement la physiologie pathologique de cette hypotension ; nous prenons la pression artérielle d'un lapin, et nous l'inscrivons sur un cylindre enregistreur ; nous posons une pince sur la veine porte de manière à interrompre le

cours du sang dans ce vaisseau; nous constatons alors que la pression descend lentement; elle s'abaisse de 5 à 40 millimètres de mercure; si nous enlevons alors la pince, la tension remonte rapidement à son taux antérieur. Ainsi l'oblitération de la veine porte détermine un abaissement marqué de la pression artérielle. Il est logique d'admettre que la diminution de la pression artérielle dans les cirrhoses est due à la gêne apportée à la circulation porte par le développement du tissu conjonctif dans le foie. Sans doute, Ludwig et Thiry avaient déjà pratiqué de semblables expériences et avaient fait les mêmes observations que nous, mais ils n'en avaient pas tiré les mêmes conclusions.

Cliniquement, on constate chez les cirrhotiques une tension de 13 à 14 centimètres de mercure, au lieu de 17 à 18, chiffre normal. La paracentèse abdominale l'abaisse encore; nous l'avons vu tomber, après l'évacuation de 15 litres d'ascite, de 15 à 10 centimètres.

Cette hypotension artérielle entraîne à sa suite deux symptômes importants : la tachycardie et l'oligurie. La tachycardie est constante, le nombre des pulsations oscille communément entre 90 et 120 avec une température normale ou abaissée; elle est subordonnée à l'hypotension artérielle, suivant la loi de Marey. L'oligurie a été rattachée à l'hypoazoturie; mais elle peut se rencontrer dans des cas de cirrhose hypertrophique, alors que le malade excrète une quantité normale d'urée; et l'urée administrée thérapeutique-

Fig. 6. — Pression artérielle du lapin : En A, on applique la pince sur la veine porte; la pression s'abaisse lentement de 8 centimètres à 7 cm. 2. En B, on retire la pince, la pression se relève et atteint de nouveau 8 centimètres. Par suite d'une erreur dans la mise en marche de l'appareil, la ligne du tracé s'élève sur la figure, au lieu de s'abaisser, et inversement.

ment échoue aussi bien que les autres diurétiques. L'oligurie est en connexion constante avec l'hypotension artérielle, laquelle est liée à la gêne de la circulation portale, et l'échec des diverses médications employées contre elle s'explique justement par l'impossibilité où l'on est le plus souvent de faire rétrocéder les lésions scléreuses du foie.

Classement des symptômes dans les cirrhoses du foie (21, 115).

Grâce à la notion de l'hypotension artérielle, nous avons pu, avec M. Gilbert, proposer un nouveau groupement des symptômes dans les cirrhoses du foie. Ces symptômes peuvent être rangés sous quatre chefs : 1° état physique ; 2° état fonctionnel ; 3° troubles de la circulation intra-hépatique ; 4° modifications de l'état général. Les troubles de la circulation intra-hépatique peuvent porter sur la circulation biliaire ou sur la circulation porte ; la gêne de la circulation porte se traduit par deux syndromes : le syndrome de l'hypertension portale, tenant sous sa dépendance l'ascite, la splénomégalie, les hémorroïdes, les hémorragies gastro-intestinales, le développement anormal des veines sous-cutanées abdominales, symptômes auxquels il faut joindre l'opsiurie ; — le syndrome de l'hypotension sus-hépatique, duquel dépendent l'hypotension artérielle, la tachycardie et l'oligurie.

Des périhépatites.
De la symphyse péricardo-périhépatique (9, 15, 115).

J'ai décrit, avec M. Gilbert, sous le nom de *symphyse péricardo-hépatique*, un syndrome anatomo-clinique, caractérisé par l'association d'une péricardite avec symphyse et d'une péri-hépatite.

Les symptômes par lesquels il se traduit sont dus à la double localisation de la maladie ; ce sont en général les signes de la cardiopathie qui ouvrent la scène ; le diagnostic de la symphyse cardiaque est toujours délicat : dans notre cas l'auscultation du cœur permettait de percevoir un *bruit de rappel paradoxal*. Le foie est augmenté de volume, ferme, à bord mousse, inextensible ; il y a de

l'ascite, et le malade succombe en général dans l'asystolie. Anatomiquement, on trouve, outre la symphyse cardiaque, un foie enveloppé d'une coque conjonctive épaisse, dure ; c'est le *foie glacé;* il peut y avoir en même temps une *cirrhose périhépatogène.*

Ce syndrome n'est pas très rare, puisque, du cas personnel que nous avons publié, nous avons pu en rapprocher onze autres disséminés dans les auteurs. Pour nous, il découle une action pathogène exercée simultanément sur le péricarde et sur le péritoine périhépatique, à la faveur des communications lymphatiques des deux séreuses à travers le diaphragme ; cette lésion, limitée d'abord aux séreuses d'enveloppe, a tendance à envahir les parenchymes sous-jacents, en donnant lieu à une variété spéciale de sclérose viscérale.

Cirrhose périhépatogène (9, 15, 115)

Le péritoine hépatique peut être le point de départ d'une cirrhose



Fig. 7. — Cirrhose périhépatogène.

qui envahit le foie de dehors en dedans, cirrhose centripète à laquelle nous avons donné, avec M. Gilbert, le nom de cirrhose périhépatogène. Quand cette cirrhose est bien développée, comme dans le cas que nous avons publié et dans un autre que nous avons observé depuis (fig. 7), on voit sur une surface de section des bandes fibreuses partant de la face profonde de la capsule et allant se ramifier dans le parenchyme ; ces bandes, nombreuses et épaisses dans les zones superficielles, deviennent au contraire fines et rares dans la profondeur.

L'examen histologique doit être fait sur des morceaux recueillis à différentes hauteurs; on reconnaît ainsi que dans la zone périphérique le tissu conjonctif est très abondant et forme des faisceaux fibreux très épais détachés de la face profonde de la capsule. Dans la zone moyenne, la sclérose est moins accusée et les îlots parenchymateux plus considérables. Les parties profondes ne présentent plus que de petits faisceaux de fibres se terminant entre les lobules.

Ainsi, dans nos cas, la cirrhose avait envahi la totalité du foie, différant en cela complètement des cirrhoses à point de départ péritonéal, signalées par Poulin d'une part, par MM. Déjerine et Huet d'autre part, où le processus n'était qu'ébauché.

Des modifications anatomiques et chimiques du foie dans la scarlatine (31), dans l'érysipèle et les infections à streptocoque (37) et dans la variole (41).

J'ai repris, avec M. Roger, l'étude du foie infectieux, en joignant à l'examen anatomique de l'organe la recherche des modifications chimiques de son tissu. Histologiquement, les lésions portent sur tous les éléments du foie; l'hépatite est toujours totale.

Dans la scarlatine nous avons pu distinguer différents types de foie infectieux : *le foie à lobule complet*, dont l'aspect est donné par de fines travées leucocytaires réunissant les espaces portes; le *foie à dégénérescence partielle périlobulaire ;* le *foie à dégénérescence partielle périportale*, qui est le plus fréquemment rencontré; le *foie à dégénérescence partielle sous-capsulaire ;* enfin le *foie à dégénérescence totale*. Parmi les lésions de la cellule elle-même, la dégénérescence graisseuse est la plus fréquente ; mais nous avons aussi observé la dégénérescence vitreuse, plus rarement la tuméfaction trouble. Enfin, dans certains cas, l'ordination des trabécules est troublée, et cette lésion peut aller jusqu'à la dislocation complète de la travée. Nous avons fréquemment rencontré les *taches blanches* du foie infectieux de Hanot; elles nous ont paru surtout sous la dépendance de la vacuité des vaisseaux sanguins et mériter

ainsi le nom de *taches anémiques* que leur avait donné autrefois M. Hayem.

L'examen chimique montre que la graisse est constamment augmentée; mais, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, ce n'est pas la longueur du processus qui provoque la stéatose, c'est son intensité. Quand le chiffre de la graisse s'élève, la quantité

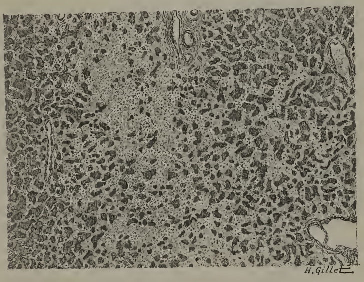


Fig. 8. — Variole congénitale. Hémorragie parenchymateuse diffuse.

d'eau s'abaisse corrélativement. Quant à l'albumine, elle est presque constamment augmentée; c'est là une modification fondamentale, aussi générale que la réaction leucocytaire, dont elle semble être l'expression chimique. Mais l'analyse chimique ne fait pas double emploi avec l'examen histologique ; elle a l'avantage de nous renseigner sur des portions de la glande assez considérables ; elle rend mieux compte de l'étendue et de la diffusion des lésions.

Les altérations que l'érysipèle occasionne dans le foie, sont plus variables que celles causées par la scarlatine ; il faut tenir grand compte ici des modifications antérieures à la maladie, dues en particulier à l'alcoolisme, l'érysipèle ne déterminant en général l'issue

fatale que chez les individus tarés. Cliniquement, l'hypertrophie du foie est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme ; elle se rencontre dans plus de la moitié des cas d'érysipèle; aussi elle semble due le plus souvent à l'alcoolisme.

Chez les enfants, où ces altérations ne sont pas à craindre, la dégénérescence graisseuse est rare, mais on peut trouver des nécroses cellulaires plus ou moins étendues.

Dans la variole, nous avons toujours trouvé le foie augmenté de volume et beaucoup plus lourd que le foie normal, malgré l'énorme quantité de graisse qu'il renferme parfois; cette augmentation de poids ne peut être guère expliquée que par une hypertrophie véritable du viscère. A l'examen histologique, les lésions sont totales, à la fois parenchymateuses et interstitielles; l'*hépatite graisseuse* est la forme de beaucoup la plus fréquente; nous l'avons rencontrée neuf fois sur onze cas de variole pustuleuse; elle est constante dans la variole hémorragique ; elle peut être totale, ou au contraire partielle, périportale. L'*hépatite nécrosique*, caractérisée par la dégénérescence vitreuse et la nécrose cellulaire, est plus rare; elle est souvent associée à la variété précédente. Enfin, dans un cas de variole congénitale, nous avons observé une véritable *hépatite hémorragique* avec infiltration sanguine du parenchyme.

L'étude chimique nous a montré que la quantité d'eau est constamment abaissée, tandis que le chiffre de la graisse est toujours augmenté, parfois dans des proportions considérables, puisqu'il peut représenter 20 p. 100 du poids du tissu. Néanmoins les variations de ces deux éléments ne sont pas exactement superposables ; en effet, les modifications de la graisse traduisent l'action des poisons sur la nutrition des cellules ; l'insuffisance de l'eau dépend d'une part d'une diminution de l'activité cellulaire sous l'influence de la toxine et d'autre part de l'état réactionnel de l'organisme tout entier. Les albumines varient dans des limites assez étendues, sans qu'il y ait de rapport entre leurs oscillations et celles du chiffre des graisses ; nous avons pu ainsi reconnaître que, contrairement à une opinion généralement admise, la graisse ne vient pas prendre dans le tissu la place de l'albumine.

Les hépatites infectieuses aiguës (105, 107, 115).

Les infections aiguës déterminent au niveau du foie des altérations de nature inflammatoire ; ces altérations sont fréquentes ; elles sont importantes par les modifications qu'elles impriment parfois au tableau clinique, la part prépondérante qu'elles prennent dans certains cas au processus morbide, et les séquelles qu'elles peuvent laisser après la guérison de la maladie causale. Elles méritent donc de figurer en bonne place dans la nosographie hépatique : de même les néphrites infectieuses sont décrites dès le premier chapitre dans les traités des maladies des reins. Je les ai réunies sous le nom d'*hépatites infectieuses aiguës*, afin de rappeler leur nature inflammatoire et de montrer les analogies qu'elles présentent avec les lésions que les infections déterminent au niveau des autres viscères.

Je leur ai décrit différents types anatomiques : la *congestion active*, qui peut parfois aller jusqu'à l'hémorragie, l'*hépatite diapédétique*, où l'infiltration leucocytaire est prédominante, l'*hépatite graisseuse*, qui peut être précoce, et représente peut-être comme les deux variétés précédentes une manifestation réactionnelle de l'organisme, si avec Carnot on admet que dans beaucoup de cas l'accumulation de la graisse a la valeur d'une surcharge défensive; enfin l'*hépatite dégénérative et nécrosique*, qui s'accompagne de la suppression fonctionnelle de la cellule hépatique.

Au point de vue clinique, après avoir rappelé l'état physique du foie dans les infections et les moyens qui permettent de se rendre compte de son fonctionnement, j'ai rattaché les différents cas à quatre formes cliniques, la *forme latente*, commune, la *forme ictérique*, la *forme douloureuse* dans laquelle rentrent les observations de M. Remlinger et celles de Bozzolo, et la *forme hypothermisante*, qui influence d'une façon si curieuse la courbe thermique, quand elle apparaît au cours d'une fièvre typhoïde, comme l'a montré le professeur Roger.

Ainsi se trouve ouvert un chapitre nouveau de la pathologie hépatique ; le terme d'hépatites infectieuses aiguës, autrement compréhensif que l'ancienne appellation de foie infectieux, permet de grouper des faits jusque-là épars dans la science. Aussi ce cha-

pitre ne peut manquer de figurer dans les prochains traités didactiques de pathologie.

De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse (**26**, **46**).

J'ai montré, avec M. Gilbert, qu'il existe souvent dans l'anémie pernicieuse une augmentation remarquable du volume du foie, sans altération pathologique de son tissu ; c'est pour bien marquer que cette hypertrophie du foie ne s'accompagne pas de dégénérescence, que nous avons proposé le nom d'*hyperhépatie* pour désigner cet état. Le poids du foie dépasse souvent 2.000 et peut atteindre 3.000 grammes; dans un cas seulement nous avons trouvé un léger degré d'infiltration graisseuse autour des veines sus-hépatiques, pouvant être mis sur le compte de la grossesse. Dans tous nos autres cas, il n'y avait pas trace de graisse. La seule modification des cellules consistait, trois fois sur quatre cas, en une accumulation du pigment ferrugineux.

Pour expliquer cet état hypertrophique du foie, on peut invoquer une exagération de l'activité de l'organe, destinée à lutter contre l'appauvrissement du sang, ou une exagération de la fonction martiale ; nous avons émis de plus l'hypothèse d'une *hyperhépatie* organique par adaptation du foie à un milieu anémique, comparable à l'hyperglobulie par adaptation du sang à l'air raréfié des hautes régions.

Lésions du foie dans l'anémie posthémorragique expérimentale (**34**).

Tandis que l'anémie pernicieuse mène à l'hyperhépatie, et que la chlorose s'accompagne d'insuffisance hépatique, l'anémie posthémorragique conduit à un troisième type d'altération hépatique ; expérimentalement, j'ai pu, avec M. Gilbert, déterminer des lésions de la cellule hépatique au moyen de saignées répétées chez le chien et chez le lapin ; les cellules présentent alors l'altération décrite par Hanot et Gilbert, sous le nom de *tuméfaction transparente ;* mais parfois ce stade est dépassé et il y a une véritable

nécrose cellulaire. Chez les animaux que nous gardions moins longtemps en expérience, cette lésion n'était que peu marquée ; il y avait seulement des boules claires apparaissant au sein du protoplasma. Cette lésion n'est pas, d'ailleurs, particulière aux animaux, et nous avons pu la retrouver chez une jeune fille de seize ans et demi, morte de purpura hémorragique. Elle a donc un caractère de généralité remarquable et semble constituer la caractéristique du foie dans l'anémie posthémorragique.

Sur un procédé permettant de déterminer l'état fonctionnel du foie (13).

Ce procédé, que j'ai imaginé avec M. Roger, consiste à injecter dans l'intestin d'un animal une solution d'hydrogène sulfuré et à rechercher la présence de ce gaz dans l'air expiré au moyen d'un papier à l'acétate de plomb. Le foie retient normalement une certaine quantité du gaz injecté, et pour avoir la réaction, il faut introduire dans l'intestin ou dans un rameau de la veine porte une quantité de solution beaucoup plus forte que celle qui est nécessaire en injection sous-cutanée ou intra-veineuse.

Or, dans le cas d'insuffisance hépatique, la quantité à introduire dans le rectum, pour que le papier révélateur soit impressionné, s'abaisse de moitié. Il y a donc là un moyen facile d'apprécier le degré d'activité du foie.

Influence du jeûne et de l'alimentation sur le rôle protecteur du foie (22).

A l'aide de notre procédé à l'hydrogène sulfuré, nous avons pu reconnaître que le rôle protecteur du foie diminuait notablement, chez l'animal, sous l'influence du jeûne ou même d'une alimentation insuffisante.

Recherches sur le poids spécifique du foie (51, 115).

J'ai entrepris, avec M. Gilbert, une série de recherches sur le poids spécifique du foie à l'état sain et à l'état pathologique chez l'homme et chez certaines espèces animales.

Nous avons ainsi étudié le foie des volailles soumises à l'engraissement dans un but comestible ; ces foies constituent en effet un des types les plus complets de transformation graisseuse qu'il soit donné d'observer.

Nous avons reconnu que le foie normal a chez le canard et chez l'oie une densité assez comparable et voisine de 1,072. La transformation graisseuse abaisse ce chiffre dans des proportions considérables ; chez l'oie il oscille alors entre 1,005 et 1,009 ; chez le canard il descend encore plus bas, au-dessous de l'unité, à 0,96 ou 0, 97.

Nous avons examiné histologiquement ces foies dont nous avions pris la densité et nous avons reconnu qu'il s'agissait d'une transformation graisseuse totale et telle que le tissu devenait complètement méconnaissable. L'état était sensiblement semblable dans les deux espèces, et les différences minimes constatées histologiquement ne peuvent expliquer la curieuse différence de leur poids spécifique. Il y a donc dans la recherche de la densité un nouveau moyen de mettre en lumière les modifications pathologiques des organes, moyen qui ne fait pas double emploi avec les procédés usités jusqu'ici.

Chez l'homme nous avons étudié, au point de vue de la densité, la dégénérescence graisseuse et la cirrhose. Dans la dégénérescence graisseuse, la densité peut s'abaisser de 1,060, chiffre normal, à 1,008. Dans la cirrhose, le poids spécifique, contrairement à ce qu'on aurait pu croire a priori, est aussi diminué ; il oscille entre 1,050 et 1,060 ; dans une de nos observations, un morceau prélevé dans un point où la sclérose était très prononcée, avait une densité de 1,058, tandis qu'un autre fragment où le microscope ne révélait que peu de tissu conjonctif, atteignait 1,066. Si la cirrhose s'accompagne de dégénérescence graisseuse, la densité s'abaisse encore davantage et descend parfois à 1,040.



De l'état du foie chez les lapins soumis au régime carné (89, 116).

En étudiant les effets du régime carné chez le lapin, j'ai été frappé de l'état du foie. Cet organe, en effet, est plus gros par rap-

port au poids total du corps que chez les animaux sains, ou chez ceux soumis au jeûne; la quantité de bile trouvée dans la vésicule est toujours considérable et atteint souvent 3 centimètres cubes.

L'examen microscopique montre uniquement, si la mort a été rapide, unc congestion intense à prédominance péri-sushépatique, avec parfois hémorragie intraparenchymateuse, et de plus une infiltration diffuse de polynucléaires et quelque nodules leucocytaires.

Si la survie a été plus longue, la congestion est moins intense ; les nodules leucocytaires sont beaucoup plus nombreux ; on rencontre de plus des foyers de nécrose, situés de préférence au voisinage de l'espace porte. La graisse a presque complètement disparu.

Dans le régime carné partiel, il y a de même congestion intense et parfois hémorragie.

Si par des alternatives de régime mixte et de nourriture ordinaire, on parvient à conserver l'animal pendant des mois, on voit survenir un début de sclérose à point de départ périportal ; parfois les travées fibreuses vont rejoindre la veine sus-hépatique.

Ces recherches montrent l'influence néfaste qu'exerce la viande sur le foie d'un animal qui, comme le lapin n'est pas adapté pour s'en nourrir. Leurs résultats ne peuvent être appliqués à l'homme, qui est carnivore ; on peut penser néanmoins, et cela semble d'accord avec la clinique, que l'excès de la viande peut influencer fâcheusement le foie de l'homme, comme l'usage le fait chez le lapin.

Huit leçons sur les maladies du foie (115).

Avec quelques-uns des anciens internes de mon maître le professeur Gilbert, j'ai fait à l'hôpital Broussais une série de leçons sur les maladies du foie. Ces leçons ont été publiées en un volume qui a paru en novembre 1909. Voici le titre et le plan des leçons que j'ai faites :

I. *Séméiologie physique du foie.* — Rapports du foie avec la paroi à l'état normal. Les différents procédés d'exploration du foie :

inspection, percussion, palpation, auscultation, radioscopie. Résultats de l'exploration physique du foie.

II. *Les ictères aigus.* — Étiologie : causes prédisposantes, causes déterminantes, psychiques, mécaniques, toxiques, infectieuses. Pathogénie. Description clinique : ictère catarrhal, ictère infectieux proprement dit, ictère infectieux à rechute, ictère grave, ictère des nouveau-nés. Diagnostic et pronostic. Traitement.

III. *Affections du foie d'origine portale. Pyléphlébites. Cirrhose de Laënnec.* — Agents pathogènes qui empruntent la veine porte pour arriver au foie. Pyléphlébite : étiologie, anatomie pathologique, symptômes. Cirrhose de Laënnec : étiologie, anatomie pathologique, symptômes, diagnostic, traitement

IV. *Les affections du foie dues à l'alcool.* — Alcoolisme aigu : ictère catarrhal, ictère grave. — Alcoolisme chronique. Hépatite parenchymateuse alcoolique : stéatose hépatique latente des alcooliques. Hépatites à la fois parenchymateuses et interstitielles : cirrhoses graisseuses. Hépatites interstitielles : cirrhose hypertrophique diffuse, cirrhose de Laënnec, cirrhose hypertrophique alcoolique. Diagnostic des cirrhoses alcooliques. Pathogénie des lésions hépatiques dues à l'alcool. Traitement.

V. *Les veines sus-hépatiques. Les cardiopathies et le foie.* — Foie cardiaque. Étiologie. Anatomie pathologique : foie congestif, cirrhose cardiaque. Formes cliniques et diagnostic, asystolie hépatique, foie cardiaque dans la symphyse du péricarde. Traitement.

VI. *Les affections du péritoine périhépatique.* — Périhépatite sèche : secondaire, primitive ; symphyse péricardo-périhépatique. Périhépatite séreuse. Périhépatite hémorragique. Périhépatite purulente : abcès sous-phrénique et pyopnèumothorax sous-phrénique.

VII. *Affections du foie d'origine artérielle. Le foie dans les maladies infectieuses.* — Hépatites infectieuses aiguës. Étiologie : causes prédisposantes, causes déterminantes. Anatomie pathologique : caractères généraux des hépatites infectieuses aiguës : congestion active, hépatite diapédétique, hépatite graisseuse, hépatite dégénérative et nécrosique. Description clinique : signes physiques, signes fonctionnels. Formes cliniques : forme ictérique, forme douloureuse, forme hypothermisante. Évolution et pronostic. Traitement.

VIII. *Cancer du foie.* — Historique. Anatomie pathologique : étude macroscopique, étude microscopique, cancer primitif et cancer secondaire. Étiologie. Symptômes : cancer massif, cancer nodulaire, adéno-cancer avec cirrhose. Diagnostic. Traitement.

Autolyse aseptique du foie (117, 121).

J'ai entrepris avec M. Sabaréanu des recherches sur l'autolyse aseptique du foie à l'état normal et à la suite de diverses altérations pathologiques. Ces recherches sont encore en cours. Nous n'avons publié jusqu'à présent que l'exposé de la méthode employée et les résultats des recherches chimiques que nous avons pratiquées sur le foie du lapin normal et du lapin soumis à l'intoxication diphtérique.

Nous étudions l'autolyse sur des morceaux de foie conservés aseptiquement dans des flacons bien bouchés de manière à empêcher toute dessiccation, et ne contenant aucun liquide. Nous évitons ainsi les altérations que peuvent occasionner les antiseptiques et même l'eau salée dite isotonique.

Après quarante-huit heures d'autolyse, une certaine quantité de liquide a exsudé ; cette quantité représente 30 à 35 p. 100 du fragment étudié; après cinq jours, elle est de 40 à 43 p. 100, après seize jours de 49 à 50 p. 100.

Nous avons pratiqué des recherches chimiques non seulement sur le fragment, mais sur le liquide exsudé. Nous avons reconnu aussi que l'eau et les substances solubles dans le chloroforme varient très peu même après seize jours d'étuve. Si donc la graisse se forme dans l'autolyse, elle ne peut provenir que d'un des corps que le chloroforme a dissous.

Par contre, la quantité des savons augmente d'une façon considérable ; après quarante-huit heures d'étuve, leur taux peut être cinq fois plus élevé qu'à l'état frais.

Chez le lapin soumis à l'intoxication diphtérique, la marche de l'autolyse est différente ; le processus est ralenti ; la quantité du liquide exsudé reste faible ; elle n'est après seize jours que 21 à 25 p. 100 au lieu d'atteindre 50 p. 100. De plus, le chiffre des

savons est beaucoup moins élevé que chez le lapin normal.

Ainsi l'étude des phénomènes autolytiques montre que les organes subissent sous l'action des toxines microbiennes des modifications de leur activité fermentative. Il y a là un mode d'altération des tissus dans l'infection qui n'avait pas encore été signalé. La recherche de l'autolyse apporte donc un nouvel élément à l'étude du foie en pathologie.

De la péritonite aiguë au cours de cirrhoses alcooliques du foie (119).

Parmi les complications des cirrhoses alcooliques du foie, la péritonite aiguë n'est sans doute pas l'une des plus fréquentes ; elle n'est pourtant pas exceptionnelle puisqu'en plus du cas que j'ai observé avec M. Pignot j'ai pu facilement en réunir six autres publiés dans ces dernières années. Dans toutes ces observations comme dans la nôtre, la péritonite était survenue avant que le malade ait été ponctionné ; l'infection du péritoine s'était faite par la voie sanguine.

Chez notre malade nous avons pu déterminer, par l'examen direct, la culture et l'inoculation à la souris, l'agent pathogène qui n'était autre que le pneumocoque. Dans les autres observations c'est ce même microbe ou le streptocoque qui ont été rencontrés. La porte d'entrée est variable ; quelquefois la péritonite n'est qu'une complication qui se montre au cours d'une infection déjà localisée sur le poumon, sous forme de congestion pulmonaire, ou sur la peau et ayant donné lieu à un érysipèle. Dans notre cas, la péritonite apparut d'emblée, à un moment où la pneumonie était particulièrement fréquente, et où plusieurs cas avaient été soignés dans la salle, l'un entre autres dans le lit voisin de celui occupé par le cirrhotique.

La symptomatologie de la péritonite au cours de cirrhose hépatique est le plus souvent fruste ; dans notre cas, pourtant, le diagnostic put être fait pendant la vie du malade en tenant compte des douleurs abdominales, de l'altération du facies du malade, enfin de l'élévation de la température.

Le pronostic de cette complication est fatale ; tous les cas publiés se sont terminés par la mort; on sait en effet combien les infections acquièrent de gravité chez les malades dont le foie est altéré.

Étude comparative des cirrhoses hépatiques (132).

Dans un rapport présenté au Ier Congrès international de Pathologie comparée, j'ai étudié comparativement les cirrhoses hépatiques chez l'homme et chez les animaux.

Étiologie et pathogénie. — J'ai divisé les cirrhoses au point de vue étiologique, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, en trois classes : les *cirrhoses toxiques*, les *cirrhoses infectieuses* et les *cirrhoses parasitaires*.

Cirrhoses toxiques. — Les cirrhoses toxiques comprennent les cirrhoses par *auto-intoxication* et les cirrhoses par *hétéro-intoxication*. Parmi les premières, il faut ranger la *cirrhose dyspeptique*, dans laquelle j'ai fait rentrer la cirrhose obtenue expérimentalement en donnant aux animaux une nourriture autre que celle qui leur est naturelle : cirrhose des oies engraissées artificiellement (Lereboullet), des lapins soumis au régime carné (Garnier et Simon), des lapins et des rats nourris avec de la poudre de lait (Martin et Pettit). Les cirrhoses par hétéro-intoxication comprennent la cirrhose alcoolique de l'homme, certaines cirrhoses du porc nourri avec des résidus de brasserie, la cirrhose mitylotoxique, la maladie de Schweinsberg ou cirrhose enzootique des équidés nourris avec du lupin, la cirrhose enzootique des bovidés et des équidés consécutive à l'ingestion du séneçon. Enfin j'ai rapproché de ces cirrhoses la cirrhose cardiaque qui peut se rencontrer chez l'homme et chez l'animal, et dont l'origine toxique est actuellement admise par la plupart des auteurs.



Cirrhoses infectieuses. — L'infection productrice de cirrhose peut être autogène ou au contraire venir du dehors. Parmi les cirrhoses par *auto-infection* les unes s'accompagnent d'obstruction des voies biliaires, les autres au contraire se développent sans que le cours de la bile soit entravé. La cirrhose calculeuse aussi bien chez l'homme que chez l'animal peut exister avec ou sans obstruction.

Quant à la maladie de Hanot, elle paraît bien spéciale à l'homme car aucun cas vraiment indiscutable n'en a été observé chez l'animal.

Les cirrhoses par *hétéro-infection* peuvent être consécutives à de multiples maladies infectieuses. La plus intéressante est la tuberculose, et des cas ont été rapportés de cirrhose tuberculeuse chez le cobaye.

Dans bien des cas, l'origine de la cirrhose ne peut être précisée, mais l'origine infectieuse paraît probable par les résultats de l'examen histologique.

A ces cirrhoses infectieuses, il faut joindre celle produite expérimentalement par des injections de toxines et en particulier les lésions minimes et seulement ébauchées rencontrées par Pettit et Loiseau à l'autopsie des chevaux ayant servi à l'obtention de sérums thérapeutiques.

Cirrhoses parasitaires. — Les cirrhoses parasitaires sont fréquentes chez les animaux, plus rares chez l'homme ; la coccidose est une cause fréquente de cirrhose chez le lapin ; la distomatose si souvent observée chez les bovidés et les ovidés est rare chez l'homme chez lequel pourtant comme chez l'animal elle peut occasionner des cirrhoses. La bilharziose, l'échinococcose, la cysticercose, enfin des helminthiases indéterminées peuvent encore causer des cirrhoses chez l'homme et chez les animaux.

Discutant la pathogénie de ces cirrhoses, j'ai conclu qu'on devait admettre l'influence des poisons sécrétés par les parasites et reléguer au second plan l'action des microbes venus de l'intestin. Les travaux de ces dernières années ont montré en effet que les parasites animaux même élevés en organisation impressionnent l'économie tout entière par les produits solubles qu'ils sécrètent.

Anatomie pathologique. — Grâce à l'obligeance du professeur Gabriel Petit (d'Alfort), et au concours de différents vétérinaires des abattoirs parisiens, j'ai pu étudier les coupes d'un grandn ombre de foies cirrhotiques provenant d'animaux variés.

J'ai ainsi reconnu chez le chien l'existence de *cirrhoses annulaires*, parfois associée à des productions kystiques microscopiques, et de *cirrhoses sous-capsulaires*. Chez le chat j'ai étudié

un cas de *cirrhose annulaire diffuse*. Chez le cheval, j'ai observé 5 cas de *cirrhose annulaire* et un de *cirrhose insulaire ;* enfin, étudiant l'atrophie du lobe droit si fréquente chez de vieux chevaux, j'ai été frappé de l'intensité de la périhépatite et je me suis demandé si la lésion capsulaire n'était pas à l'origine du processus, cette lésion capsulaire étant elle-même en relation avec une infection atténuée à point de départ intestinal, favorisée par les rapports de voisinage qu'affecte l'angle colique avec le lobe droit du foie.

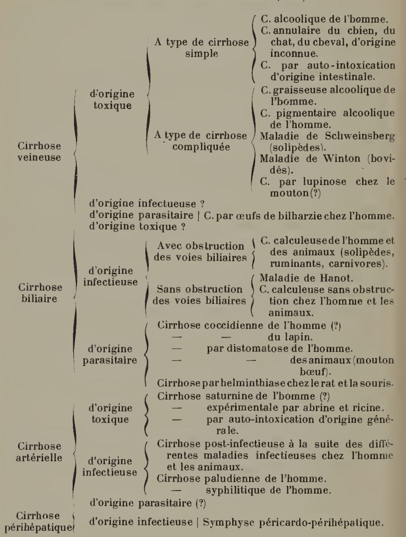
Chez les bovidés, j'ai observé deux cas de *cirrhose insulaire*, et j'ai reconnu que la *cirrhose périhépatogène* semblable à celle que nous avons décrite chez l'homme, avec M. Gilbert, n'est pas exceptionnelle.

Symptomatologie. — Je ne reviendrai pas sur le classement des symptômes dans les cirrhoses du foie sur lequel j'ai antérieurement insisté.

J'ai fait remarquer que chez les solipèdes et les ruminants l'ictère est fréquent et l'ascite rare, tandis que chez les carnivores comme le chien et le chat, le syndrome d'hypertension portale est souvent observé. Ce fait est à rapprocher de la fréquence de la lithiase chez les herbivores comparée à sa rareté chez les carnivores. Les causes qui, chez ces derniers, déterminent la cirrhose arrivent probablement au foie par la veine-porte et sont d'origine intestinale. Quant à l'*évolution*, elle est difficile à préciser ; d'une façon générale elle est plus rapide chez les animaux, que chez l'homme.

En terminant mon rapport j'ai donné une classification générale des cirrhoses, pouvant s'appliquer aussi bien à la pathologie humaine qu'à la pathologie vétérinaire. Je la reproduis ci-après :

Classification des cirrhoses (132).



- Cirrhose veineuse
  - d'origine toxique
    - A type de cirrhose simple
      - C. alcoolique de l'homme.
      - C. annulaire du chien, du chat, du cheval, d'origine inconnue.
      - C. par auto-intoxication d'origine intestinale.
    - A type de cirrhose compliquée
      - C. graisseuse alcoolique de l'homme.
      - C. pigmentaire alcoolique de l'homme.
      - Maladie de Schweinsberg (solipèdes).
      - Maladie de Winton (bovidés).
      - C. par lupinose chez le mouton (?)
  - d'origine infectueuse ?
  - d'origine parasitaire | C. par œufs de bilharzie chez l'homme.
- Cirrhose biliaire
  - d'origine toxique ?
  - d'origine infectieuse
    - Avec obstruction des voies biliaires
      - C. calculeuse de l'homme et des animaux (solipèdes, ruminants, carnivores).
    - Sans obstruction des voies biliaires
      - Maladie de Hanot.
      - C. calculeuse sans obstruction chez l'homme et les animaux.
  - d'origine parasitaire
    - Cirrhose coccidienne de l'homme (?)
    - — — du lapin.
    - — par distomatose de l'homme.
    - — — des animaux (mouton bœuf).
    - Cirrhose par helminthiase chez le rat et la souris.
- Cirrhose artérielle
  - d'origine toxique
    - Cirrhose saturnine de l'homme (?)
    - — expérimentale par abrine et ricine.
    - — par auto-intoxication d'origine générale.
  - d'origine infectieuse
    - Cirrhose post-infectieuse à la suite des différentes maladies infectieuses chez l'homme et les animaux.
    - Cirrhose paludienne de l'homme.
    - — syphilitique de l'homme.
  - d'origine parasitaire (?)
- Cirrhose périhépatique
  - d'origine infectieuse | Symphyse péricardo-périhépatique.

TUBE DIGESTIF

Toxicité du contenu du tube digestif à l'état normal (69, 70, 75, 78).

J'ai entrepris, avec M. Roger, toute une série de recherches sur la toxicité du contenu de l'estomac et des intestins à l'état normal et à l'état pathologique. Nos recherches ont été faites avec le contenu du tube digestif du chien et du lapin ; nous injections l'extrait préparé dans les veines d'un lapin ; nous ne tenions compte que de la toxicité immédiate.

1° Toxicité du contenu stomacal. — Chez le lapin, le contenu stomacal est peu toxique ; jamais nous n'avons obtenu la mort immédiate, quelle que soit la dose que nous ayons injectée.

Le contenu stomacal du chien, après un repas de viande et de soupe, est très peu toxique pour le lapin ; ce n'est que dans des cas exceptionnels que nous avons obtenu la mort immédiate ; le plus souvent, les animaux ne succombent que plusieurs heures après l'injection. Chez les chiens sacrifiés après un repas de lait, le contenu gastrique se montre aussi fort peu toxique.

2° Toxicité du contenu de l'intestin grêle. — Le contenu de l'intestin grêle du lapin est toxique pour le lapin en injection intra-veineuse ; la dose mortelle est en moyenne de 4 centimètres cubes par kilogramme. Adoptant pour les poisons digestifs une terminologie analogue à celle que M. Bouchard a proposée pour les poisons urinaires, nous avons appelé *entérotoxie* la quantité de poison qui est nécessaire pour tuer par injection intra-veineuse 1 kilogramme de lapin ; l'intestin grêle du lapin renferme, en moyenne, 20 à 30 centimètres cubes de matière, c'est-à-dire 6 entérotoxies. Nous appelons de plus *coefficient entérotoxique* le poids de

matière vivante que peut tuer la totalité du contenu de l'intestin.

Chez le chien sacrifié cinq à six heures après un repas composé de viande et de soupe, le contenu de l'intestin grêle est en moyenne de 108 centimètres cubes ; la toxicité pour le lapin est très élevée et atteint en moyenne 0 cmc. 72 ; le nombre d'entérotoxies est de 150.

Si l'on recueille séparément les matières contenues dans le duodénum et celles que renferme la fin de l'iléon, on trouve que, malgré la concentration qu'elles subissent, les matières, en cheminant dans l'intestin, perdent leur toxicité; elles sont trois fois moins actives dans la dernière partie de l'iléon que dans le duodénum.

Le chyme intestinal du chien n'est pas seulement toxique pour le lapin, il l'est aussi pour le chien ; la dose nécessaire pour tuer un kilogramme de chien était dans un cas trois fois plus grande que celle qui tuait le kilogramme de lapin.

Le foie exerce une action d'arrêt vis-à-vis des poisons intestinaux ; si on introduit le liquide par un rameau de la veine porte, il faut, pour amener la mort, une quantité trois fois plus grande que celle qui tue par injection dans les veines périphériques.

Le poumon possède vis-à-vis de ces poisons une action comparable à celle du foie.

Le contenu intestinal du chien exerce une influence curieuse sur la coagulation sanguine : quand on l'injecte dans une veine périphérique ou dans le système artériel, on n'observe pas de coagulations; il semble même que, dans ces conditions, le sang de l'animal prélevé après la mort soit moins facilement coagulable que normalement. Au contraire, si le liquide est introduit dans une artère de l'intestin, il détermine des coagulations dans tout le système porte qui est bientôt obstrué ; et, si on continue l'injection, la paroi intestinale s'infiltre ; l'organisme est protégé par ces coagulations contre l'arrivée d'une nouvelle quantité de poison et l'animal ne succombe pas. Le sang reste d'ailleurs parfaitement liquide dans les veines sus-hépatiques et le système veineux général.

Enfin nous avons cherché à déterminer la nature de la substance toxique ; nous pensons que le poison principal doit rentrer dans le groupe des albuminoïdes ; il est, en effet, annihilé par la chaleur

et détruit, c'est-à-dire probablement coagulé, par l'alcool.

A côté de cette substance, existent d'autres poisons que l'analyse expérimentale nous a permis de dissocier.

Nous admettons : un poison convulsivant fort instable qui se trouve chez le chien et chez le lapin ; un deuxième poison convulsivant soluble dans l'alcool qui ne se rencontre que dans l'intestin du chien ; un poison qui provoque la diarrhée et qui est précipité par l'alcool ; un poison qui paralyse le système nerveux et résiste à l'ébullition.

Influence du jeûne. — Les substances toxiques sont représentées essentiellement par des matières qui proviennent de l'intestin lui-même ; en effet, après vingt-quatre heures de jeûne, on trouve dans l'intestin grêle et en particulier dans le duodénum un liquide peu abondant, mais doué d'une toxicité élevée.

Influence du régime lacté. — Chez le chien soumis pendant plusieurs jours au régime lacté et sacrifié quelques heures après un dernier repas de lait, la toxicité du contenu de l'intestin grêle s'abaisse dans de grandes proportions et le chiffre des entérotoxies tombe à 38. C'est là une donnée qui a une grande importance au point de vue pratique, et permet de comprendre les heureux effets du régime lacté dans tous les cas où les phénomènes morbides sont sous la dépendance de l'auto intoxication.

3° Toxicité du contenu du gros intestin. — Les matières contenues dans le cæcum du lapin ont une toxicité moindre que celles renfermées dans l'intestin grêle, mais étant donnée leur abondance, le chiffre des entérotoxies cæcales est élevé. Chez le chien, la toxicité des matières contenues dans le gros intestin est variable, mais toujours peu élevée et inférieure à celle des substances renfermées dans l'intestin grêle. C'est là un résultat assez inattendu ; la putréfaction donne sans doute naissance à certains poisons, mais elle détruit celui qui est formé dans l'intestin grêle, et, contrairement à l'opinion classique, à mesure que la putréfaction s'accentue, la toxicité s'affaiblit.

Nouvelles recherches sur les poisons intestinaux (96, 98, 104, 118).

Depuis nos premières recherches sur les poisons intestinaux, en 1905 et 1906, nous avons continué à étudier cette question, et nous avons rapporté nos résultats dans différentes notes à la Société de biologie et dans un travail d'ensemble paru dans la *Revue de médecine* en avril 1910.

Nous avons étudié ainsi les liquides intestinaux recueillis non plus en sacrifiant l'animal, mais en pratiquant une fistule permanente sur un segment de l'intestin ; en cathétérisant cette fistule après un repas donné, on obtient facilement le contenu du tube digestif.

Les conclusions générales qui découlent de ces nouvelles recherches sont conformes à celles que nous avons antérieurement formulées.

Nous avions déjà constaté que le contenu de l'estomac était peu toxique. En prélevant sur des chiens par une fistule duodénale le liquide qui s'échappe du pylore, nous avons reconnu qu'il en faut injecter au lapin des doses relativement considérables pour déterminer la mort. C'est donc dans l'intestin grêle que le chyme acquiert son pouvoir toxique. Mais, en même temps, il contracte souvent des propriétés coagulantes. Dans le cas où la mort est due à une action thrombosique, l'animal succombe au milieu de violentes convulsions et après avoir reçu en moyenne, par kilogramme, une dose d'extrait correspondant à 1 gr. 31 du contenu intestinal. L'autopsie révèle la présence de caillots dans le système porte et, plus souvent dans la veine cave et dans le cœur droit. Si l'on veut apprécier l'influence toxique, indépendamment du pouvoir coagulant, il faut retenir les expériences où le sang est resté liquide et celles où la coagulation a été empêchée par une injection préalable d'extrait de têtes de sangsue; dans ces conditions, la mort de l'animal survient plus lentement, dans un affaiblissement progressif sans convulsions ou après des convulsions légères, et la dose mortelle par kilogramme peut être fixée à 5,78.

Le régime lacté abaisse d'une façon très notable et le pouvoir thrombosique et l'action toxique. La dose qui tue par coagulation du

sang correspond à l'extrait de 3 gr. 31 et celle qui amène la mort par intoxication atteint ou dépasse 19 centimètres cubes.

Influence de la putréfaction sur la toxicité du contenu de l'intestin grêle (88, 104, 118).

En arrivant dans le gros intestin, le chyme sera la proie de nombreux microbes saprophytes. Il était donc intéressant de rechercher ce que devient la toxicité, quand on conserve dans une étuve le contenu de l'intestin grêle, l'abandonnant à la putréfaction spontanée ou après l'avoir ensemencé avec une parcelle des matières renfermées dans le gros intestin.

Comme il était facile de le prévoir, les résultats sont très variables, car les microbes les plus divers peuvent intervenir. Tantôt la toxicité ne se modifie pas ; tantôt elle augmente, tantôt elle diminue. Si l'on emploie les matières intestinales du lapin, les modifications sont légères. Si l'on utilise le chyme prélevé dans l'intestin grêle du chien, le plus souvent la toxicité s'élève. Mais, nous le répétons, le résultat n'est pas constant et dans quelques cas, nous avons vu que la toxicité, après avoir augmenté tout d'abord, diminue si on prolonge la putréfaction.

Parmi les microbes qui habitent normalement le gros intestin, les espèces anaérobies sont aptes plus que les autres à décomposer les matières organiques. En soumettant à l'action d'un échantillon de *B. perfringens* le contenu de l'iléon, nous avons constaté que la toxicité augmente considérablement. Le même microbe semé dans une bouillie de viande a donné naissance à un poison énergique ; celui-ci contrairement à la plupart des toxines microbiennes, était soluble dans l'alcool, résistait à la chaleur, et injecté dans les veines provoquait immédiatement l'apparition de manifestations graves, bientôt suivies de la mort. Au contraire, le poison qui se développe, sous l'influence de la putréfaction, dans le contenu intestinal, est détruit par la chaleur et ne se dissout pas dans l'alcool ; on ne peut donc assimiler ces deux substances toxiques.

Nous concluons que le principal poison produit dans l'intestin doit être attribué aux transformations normales qui se passent dans

le tube digestif. La putréfaction peut modifier certaines propriétés des matières intestinales. Son rôle apparaît plus nettement quand on étudie la toxicité des matières fécales.

Toxicité des matières fécales (101).

Ces recherches ne sont encore qu'ébauchées ; jusqu'ici elles n'ont porté que sur les matières fécales du chien.

En dehors de toute action coagulante et en ne tenant compte que des résultats obtenus avec des matières fraîchement émises, la dose est assez variable suivant les jours ; dans un cas, il fallait en moyenne 8,56 de matières pour tuer un kilogramme de lapin ; dans un autre 5,68, ces chiffres représentant la moyenne de 9 et de 10 expériences. Si on appelle *coprotoxie*, la quantité de matières nécessaire pour tuer un kilogramme de lapin, on voit que ces chiens émettaient en moyenne 12 à 37 coprotoxies par selle.

Cette toxicité n'est pas uniquement fonction de la putréfaction des aliments. En effet, si on ensemence un ballon contenant une bouillie de viande avec une trace de matières fécales, on obtient un liquide extrêmement toxique, puisqu'il tue à la dose de 1 cm. 14 par kilogramme ; de même, l'ensemencement d'une semblable bouillie avec un échantillon de *B. perfringens*, venant des selles d'un chien, donne lieu au développement d'un poison violent, qui tue le lapin à la dose de 2 à 3 centimètres cubes par kilogramme. Ces poisons résistent à l'action d'une température de 100° et se retrouvent dans l'extrait alcoolique. Au contraire, le poison des matières fécales est détruit au moins en grande partie par la chaleur à 100° et disparaît sous l'action de l'alcool.

Il y a donc dans les matières fécales à côté des poisons putrides, d'autres substances qui semblent avoir un rôle important.

Toxicité du contenu intestinal à l'état pathologique (82).

Nous avons étudié, M. Roger et moi, les variations de la toxicité du contenu intestinal dans deux états pathologiques : l'obstruction intestinale et la perforation.

La ligature de l'intestin diminue la toxicité chez le chien et chez le lapin. Chez le chien, cette diminution est tout à fait remarquable. Dans les formes suraiguës les différences avec l'état normal sont légères, mais à mesure que le processus évolue, la dose mortelle s'abaisse ainsi que le nombre des entérotoxies. Ce résultat cadre parfaitement avec nos recherches sur les poisons normaux du tube digestif ; dans l'occlusion, les substances stagnant au-dessus de l'obstacle, subissent la même transformation que lorsqu'elles cheminent vers les parties inférieures : elles sont envahies par des microbes analogues, prennent l'aspect fécaloïde, et, comme nous l'avons déjà fait remarquer, à mesure que la putréfaction s'accentue la toxicité s'affaiblit.

Chez le lapin, les résultats sont un peu différents : le liquide intestinal est moins toxique que normalement, mais comme il est plus abondant, le nombre des entérotoxies est plus élevé. C'est que l'évolution est rapide ; les poisons normaux s'accumulent et leur destruction n'a pas le temps de se produire ; quand l'intestin est lié très bas et que la survie est plus longue, le nombre des entérotoxies s'abaisse et se rapproche du chiffre normal.

Dans les cas de perforation chez le lapin. la toxicité du contenu intestinal est augmentée, surtout si la survie a été courte, vingt-deux à quarante-huit heures.

Chez le chien, la toxicité est abaissée, mais cet abaissement est beaucoup moins marqué que dans les cas de ligature. Si le nombre des entérotoxies reste bas, c'est que la quantité du liquide accumulée est peu considérable.

Recherches sur l'occlusion intestinale (72, 74).

J'ai entrepris, avec M. le professeur Roger, une série de recherches dans le but d'élucider la physiologie pathologique de l'occlusion intestinale. Trois hypothèses sont en présence : la théorie réflexe, la théorie toxique et la théorie infectieuse. La théorie réflexe échappe au contrôle de l'expérimentation ; d'ailleurs elle ne semble plus avoir beaucoup de partisans. Ainsi nous nous sommes occupés seulement de la théorie toxique et de la théorie infectieuse.

Chez le chien et chez le lapin, nous avons pratiqué la ligature de l'intestin ; chez le lapin, l'opération réussit facilement ; mais chez le chien, il arrive souvent que le fil est résorbé ; pour obtenir une obstruction définitive, nous avons lié l'intestin, au moyen de deux fils d'argent, sur un morceau de gutta-percha introduit dans la cavité ; encore arrive-t-il parfois que les fils coupent la paroi, et que

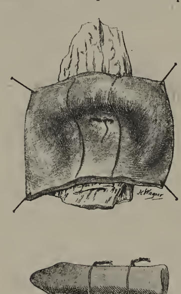


Fig. 9. — Intestin ouvert, montrant les sillons transversaux produits par les fils d'argent et la suture de l'incision destinée à l'introduction du corps étranger. Celui-ci est figuré au-dessous de l'intestin.

le corps étranger, entouré des deux fils, devienne libre dans la lumière du canal (fig. 9). Nous avons recherché ensuite si la production des poisons intestinaux était augmentée dans ce cas. Or nous avons reconnu que le liquide accumulé au-dessus de la ligature, loin d'être plus toxique qu'un liquide intestinal normal, l'était au contraire beaucoup moins. Bien plus, la quantité de poisons devient de plus en plus faible à mesure que la survie se prolonge ; ces poisons ne peuvent donc être considérés comme la cause des acci-

dents, puisqu'ils diminuent à mesure que les manifestations morbides s'aggravent.

Pour rechercher ce que vaut la théorie infectieuse, nous avons semé le sang prélevé aseptiquement pendant la vie dans le cœur même de l'animal ou dans une veine. Nous avons reconnu ainsi que des microbes anaérobies passaient dans le sang vers le deuxième ou troisième jour après la ligature ; mais cette infection sanguine ne persiste pas ; elle disparaît dès qu'on lève l'obstacle. On ne peut donc la considérer comme la cause des accidents. Le passage des microbes dans le sang permet seulement d'expliquer certaines manifestations secondaires.

Nous avons été ainsi conduits à proposer une nouvelle théorie pour expliquer les accidents de l'obstruction intestinale. Nous pensons qu'ils relèvent d'une intoxication, mais celle-ci a son origine non pas dans le contenu de l'intestin, mais dans des substances fabriquées par la paroi intestinale elle-même. A l'état normal, l'intestin élabore des poisons qui s'éliminent avec le chyme. Qu'un obstacle arrête le cours des matières, le fonctionnement de la muqueuse intestinale sera troublé ; les poisons sécrétés s'accumuleront au-dessus de la ligature ; la stagnation des produits entrave le travail glandulaire ; de là l'intoxication de l'organisme. Si l'animal résiste quelques jours, la putréfaction fait son œuvre, les poisons sont transformés dans l'anse obstruée, le liquide prend l'aspect fécaloïde et la toxicité diminue. On conçoit ainsi pourquoi l'obstruction du gros intestin permet une survie relativement longue ; c'est que les poisons produits dans la partie supérieure du tube digestif s'accumulent dans le cæcum, comme l'urine s'accumule dans la vessie dans les cas de ligature de l'urèthre.

L'infection anaérobique du sang au cours de l'occlusion de l'intestin (76, 77).

Dans nos recherches expérimentales sur l'occlusion intestinale, nous avons constaté fréquemment le passage dans le sang de bactéries et en particulier d'espèces strictement anaérobies. Le microbe que nous avons rencontré le plus souvent dans ces conditions est

un bacille dont nous avons poursuivi l'étude. D'après son aspect morphologique et ses caractères de culture, ce microbe nous semble devoir être rapproché du bacille d'Achalme, du *Bacillus phlegmones emphysematosæ* de M. Frænkel, et du *Bacillus perfringens* de Veillon. Dans ses cultures nous avons pu déceler la présence d'une substance douée d'une toxicité assez élevée pour le lapin.

Une pareille infection anaérobique du sang peut exister chez l'homme consécutivement à l'arrêt prolongé des matières. Nous avons pu le mettre en évidence dans un cas, où le sang prélevé pendant la vie et ensemencé sur différents milieux donna en gélose profonde une culture pure d'un petit bacille strictement anaérobie qui ne nous a paru correspondre à aucune espèce connue. Nous avons proposé de le désigner sous le nom de *Bacillus pœciloïdes* (de ποικίλος, varié, et εἶδος, forme) en raison de la variabilité des aspects qu'il revêt sur une même préparation ; il apparaît en effet sous forme d'éléments plus ou moins longs, souvent groupés par deux et donnant lieu à des figures d'accent circonflexe, de V ou de L. Ce microbe est peu virulent pour les animaux.

Recherches expérimentales sur l'occlusion du pylore (79).

J'ai étudié, avec M. Roger, les effets de la ligature du pylore chez le chien. Nous avons reconnu que les animaux survivaient à peine quelques jours à l'opération ; il en est de même si, au lieu de faire une ligature complète, on pratique un rétrécissement un peu serré. A l'autopsie on trouve l'estomac plus ou moins distendu ; mais cette distension porte uniquement sur la grosse tubérosité, tandis que le reste de l'estomac est revenu sur lui-même (fig. 10). Le liquide contenu dans l'estomac est toujours peu toxique ; l'infection du sang manque le plus souvent. Nous avons été ainsi conduit à admettre pour l'occlusion du pylore une théorie semblable à celle que nous avons proposée pour expliquer les accidents de l'occlusion intestinale : nous rapportons les accidents à une auto-intoxication, dont les éléments prennent naissance dans la muqueuse ou dans les glandes de l'estomac.

Ces expériences nous semblent de nature à éclairer certains syn-





Fig. 10. — Aspect de l'estomac après ligature du pylore.

dromes consécutifs aux affections gastriques, tels que le cancer ou la dilatation aiguë de l'estomac.

Toxicité des extraits préparés avec les parois du tube digestif (94).

J'ai reconnu, avec M. Roger, que les extraits préparés avec les parois de l'estomac et du cæcum sont peu nocifs ; il faut injecter l'extrait de 31 à 32 grammes pour tuer un kilogramme de lapin. Les extraits préparés avec le côlon sont un peu plus toxiques et ont la propriété de provoquer des hémorragies diffuses dans les plaques de Peyer. Le duodénum tue à la dose moyenne de 15 grammes par kilogramme. La dernière partie de l'iléon semble la plus toxique ; il suffit d'injecter l'extrait de 3 à 4 grammes pour amener la mort de l'animal ; avec l'appendice la dose mortelle est de 2 grammes seulement.

La nocivité des extraits de l'iléon et de l'appendice est due à la

propriété qu'ont les extraits préparés avec ces segments d'intestin d'amener la coagulation du sang dans les cavités droites du cœur. Or, si on enlève à l'iléon les plaques de Peyer et qu'on recherche séparément la toxicité de l'extrait préparé avec les plaques de Peyer et de celui préparé avec l'iléon privé de ces plaques, on reconnaît que seuls ces organes lymphoïdes ont la propriété coagulante. Ils tuent à la dose de 3 gr. 8 par kilogramme; l'iléon privé de plaques ne tue qu'à celle de 15 grammes par kilogramme comme le duodénum. Ainsi, la propriété coagulante, qu'ont certains des extraits préparés avec la paroi de l'intestin, est due à la présence dans l'épaisseur de ces organes deproductions lymphoïdes, plaques de Peyer et follicules clos de l'appendice.

Des conditions qui déterminent le passage dans le sang de microbes contenus normalement dans l'intestin (93, 97, 106, 109, 112).

Le tube digestif étant normalement infecté, il est de première importance de rechercher quelles seront les conditions qui permettront aux microbes intestinaux de franchir la barrière que leur oppose l'épithélium intestinal et de pénétrer dans le milieu sanguin. Des recherches semblables avaient déjà été entreprises par différents auteurs ; mais tous avaient négligé l'étude des bactéries anaérobies; or on sait actuellement combien ces bactéries sont nombreuses dans le contenu intestinal, et, en ne se mettant pas dans les conditions où elles peuvent se développer, on s'expose à déclarer stériles des tissus infectés par de tels microbes. Aussi m'a-t-il paru utile de reprendre cette question; je l'ai fait avec l'aide de M. Simon.

1° *Recherche des microbes intestinaux dans le sang pendant la digestion* (112). — Nous prélevions du sang chez le chien dans la veine porte 3 à 5 heures après un repas de viande et de soupe; plusieurs centimètres cubes de sang étaient ensemencés dans un grand nombre de tubes de culture aérobies et anaérobies. Nos tubes restèrent toujours stériles. Nous en avons conclu que pendant la digestion, au moins chez le chien, il n'y a pas de bactériémie.

2° *Influence des ulcérations expérimentales de l'intestin* (106). — Quand on produit chez le lapin une ulcération de l'intestin en allant appliquer directement un caustique sur la muqueuse, les microbes passent dans le sang porte et infectent le foie comme nous avons pu nous en rendre compte ; mais le sang de la circulation générale reste stérile ; le foie semble jouer le rôle d'un filtre parfait.

Il n'en est plus de même si l'ulcération a été provoquée au moyen d'un poison comme le sublimé ou l'émétique, qui, injecté sous la peau, détermine une intoxication générale de l'organisme dont l'une des manifestations est une ulcération de l'intestin. Dans ce cas, la bactériémie peut être observée ; elle apparaît alors que l'animal est déjà profondément affaibli par le poison.

3° *Influence des purgatifs drastiques* (112). — Par ce moyen nous n'avons pu, contrairement à d'autres auteurs, déterminer des bactériémies ; au moins n'avons-nous pas trouvé de microbes dans la circulation générale.

4° *Immobilisation des animaux* (97). — L'immobilisation détermine chez le lapin et le cobaye un abaissement considérable de la température ; le professeur Bouchard avait déjà reconnu en 1890 qu'une septicémie pouvait apparaître dans ces conditions. Les recherches que nous avons entreprises sur le lapin nous ont montré que cette septicémie est pour ainsi dire constante, qu'elle est due le plus souvent à des microbes anaérobies, qu'elle est discrète, qu'elle est passagère, et disparaît quand l'animal est remis en liberté ; si la mort survient plusieurs jours après l'expérience, comme cela a lieu fréquemment, aucun microbe ne se montre plus dans le sang.

5° *Échauffement des animaux* (112). — L'échauffement des animaux produit le même résultat que l'immobilisation et détermine aussi la bactériémie.

6° *Inanition* (112). — Dans l'inanition, même prolongée jusqu'à la mort, nous n'avons pu mettre en évidence aucune bactérie dans le sang.

7° *Régime carné* (93). — L'irritation intestinale que produit le régime carné chez le lapin détermine souvent une septicémie dis-

crête ; celle-ci apparaît entre le 4ᵉ et le 7ᵉ jour, c'est-à-dire longtemps avant la mort.

8ᵉ *Occlusion de l'intestin* (76, 77). — J'ai relaté plus haut les recherches qui prouvent que l'occlusion de l'intestin, aussi bien quand elle est provoquée expérimentalement chez l'animal que quand elle apparaît spontanément chez l'homme, donne lieu à une septicémie.

Toutes ces expériences montrent qu'une altération grossière de la muqueuse n'est pas nécessaire pour déterminer une septicémie d'origine intestinale ; qu'une telle altération quand elle existe ne donnera pas lieu à une bactériémie générale du moment que la barrière hépatique est intacte ; mais que toute cause déterminant un affaiblissement général de l'organisme peut, même si elle est passagère, permettre l'infection du sang par les bactéries de l'intestin.

Septicémie à microbes anaérobies au cours de divers états infectieux (90).

Dans la fièvre typhoïde, toutes les conditions se trouvent réunies pour permettre le passage dans le sang des microbes intestinaux ; ulcération de l'intestin, atteinte plus ou moins profonde du foie et des ganglions mésentériques. Aussi conçoit-on qu'on puisse trouver dans le sang d'autres microbes que le bacille d'Eberth. Dans deux cas sur trois de fièvre typhoïde que nous avons examinés à ce point de vue, nous avons trouvé dans le sang puisé dans une veine du bras, outre le bacille d'Eberth, d'autres microbes ; chez un de nos malades, le *B. perfringens* et un coccus voisin de l'entérocoque ; chez l'autre, un bacille strictement anaérobie, que nous avons appelé *B. angulosus* en raison de son aspect morphologique ; dans ces deux cas, la septicémie n'existait qu'au moment où la diarrhée était abondante, et où tous les phénomènes morbides avaient atteint leur acmé ; elle ne semble pas avoir influencé l'évolution de la maladie, qui se termina chaque fois par la guérison.

Ces septicémies expliquent la possibilité, au cours de la dothiénentérie, de complications infectieuses dues à d'autres microbes que le bacille d'Eberth.

L'infection anaérobique du sang n'existe pas seulement au cours de la fièvre typhoïde ; nous avons pu encore la mettre en évidence dans un cas d'ictère catarrhal et dans un cas de purpura rhumatoïde ; dans chacun de ces cas, il s'agissait d'espèces nouvelles, se rapprochant par certains de leurs caractères de microbes déjà connus *B. serpens* de Veillon pour l'un, *B. nebulosus* de Hallé pour l'autre, mais ne se confondant pas avec eux.

Ces résultats montrent tout l'intérêt qu'il y a à semer le sang dans des milieux anaérobies au cours des divers états pathologiques ; très fréquemment, et en particulier quand la septicémie est d'origine intestinale, ce sont les espèces anaérobies qui seules infectent le sang.

Sur le passage de quelques ferments intestinaux dans le péritoine (108, 110, 114).

Si l'épithélium intestinal peut, dans certains, cas être perméable aux microbes, la paroi entière de l'intestin permet parfois l'issue des ferments dans la cavité péritonéale au moins chez le lapin. C'est là un point tout nouveau de la physiologie du tube digestif que nous avons mis en évidence, M. Roger et moi. De nombreuses expériences nous ont montré que chez le lapin on peut détourner les ferments intestinaux de leurs cours habituels et les faire agir sur les substances déposées dans la cavité péritonéale.

On peut mettre ce fait en évidence aussi bien en expérimentant sur l'animal vivant qu'en opérant sur l'intestin retiré du corps. Une partie plus ou moins considérable du saccharose est intervertie ; si la solution a été injectée dans le ventre du lapin, on ne retrouve dans l'urine le lendemain que 45 p. 100 environ du saccharose introduit ; tandis que cette même substance, injectée dans le sang ou sous la peau, passe en totalité dans l'urine. Si la solution de saccharose a été mise en contact avec la face séreuse de l'intestin grêle retiré d'un animal qu'on vient de sacrifier, on constate au bout d'une heure qu'une partie du saccharose a été intervertie ; c'est le duodénum qui laisse diffuser le plus rapidement le ferment inversif ; la partie terminale de l'iléon est la moins active. Mais

pour que le ferment passe ainsi hors de l'intestin, il faut qu'il soit attiré par la substance sur laquelle il doit agir. En plongeant l'intestin par sa face péritonéale, dans une solution saline, hypo, iso ou hypertonique, on n'obtient pas trace de ferment inversif. C'est là un exemple saisissant d'une attraction spécifique.

Ce n'est pas seulement l'invertine qui est capable de diffuser ainsi hors de l'intestin. Le ferment dédoublant l'amygdaline peut aussi de la même façon passer dans le péritoine. On sait que l'amygdaline est inoffensive en injection intraveineuse ; elle amène la mort au contraire quand on la fait ingérer. Or, l'injection intrapéritonéale tue le lapin, non pas d'une façon constante, mais le plus souvent, et l'animal succombe avec les symptômes bien connus de l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique. Si la dose est faible, c'est souvent une heure et même deux et trois heures après l'introduction de la substance que les accidents éclatent ; si la dose est plus élevée, les manifestations toxiques apparaissent plus vite, et se déroulent plus rapidement.

Ainsi, quand on voudra étudier une substance, il faudra se rappeler que l'absorption intrapéritonéale n'est pas aussi simple que l'introduction dans le torrent circulatoire ; dans ce cas, il faut, au moins chez le lapin, compter avec les ferments qui peuvent provenir de la muqueuse intestinale.

Influence des variations simultanées de la pepsine et de l'acide chlorhydrique sur la digestion peptique (80, 84).

Je me suis proposé, avec M. Roger, de déterminer les modifications que subit la liquéfaction de l'ovalbumine coagulée, quand, dans un suc gastrique artificiel, on fait varier simultanément la teneur en pepsine et en acide chlorhydrique. Nous avons constaté ainsi qu'un excès d'acide gêne la digestion peptique ; mais la dose optima varie suivant la teneur en pepsine ; et l'effet défavorable d'un excès d'acide est d'autant plus marqué que la teneur en pepsine est moins considérable.

Ce qui est plus curieux, c'est qu'un excès de pepsine entrave la digestion. Il existe donc pour le ferment, comme pour l'acide, une

dose optima, et cette dose varie considérablement suivant la proportion d'acide chlorhydrique. Quand la proportion d'acide s'abaisse et devient minime, un excès de pepsine favorise la digestion.

Ainsi aux doses moyennes d'acide il faut des doses moyennes de pepsine. Quand la proportion d'acide s'élève ou s'abaisse en dehors des limites physiologiques, on doit, pour obtenir les meilleurs résultats, utiliser un excès de ferment.

Influence de la saccharine sur la digestion peptique (88).

J'ai recherché, avec M. Roger, quelle était l'influence de la saccharine sur la digestion peptique. Nous avons reconnu que la saccharine peut activer une pepsine parfaitement neutre : cet effet est vraisemblablement en rapport avec la fontion acide du produit. A poids égal, la saccharine est cinq fois moins acide que l'acide chlorhydrique ; son pouvoir digestif pour un même degré d'acidité est de beaucoup inférieur au pouvoir de l'acide chlorhydrique.

Contrairement à ce qui a lieu avec l'acide chlorhydrique, un excès de pepsine n'entrave pas l'action favorable de la saccharine.

Les effets de la saccharine et de l'acide s'ajoutent quand les doses d'acide sont très faibles ; quand elles sont fortes, la saccharine entrave la digestion chlorhydropeptique. Cependant elle est capable d'exercer une influence favorable : c'est lorsqu'elle se trouve en contact avec un excès de ferment.

Malgré son action sur la pepsine, la saccharine ne peut être considérée comme un adjuvant de la digestion chlorhydrique ; elle ne pourrait être utile que dans les cas d'hypochlorhydrie très marquée.

Ces recherches montrent combien l'action de la saccharine sur la digestion peptique est complexe, et dire comme l'ont fait certains auteurs qu'elle entrave l'action des ferments digestifs, c'est n'envisager qu'une partie du problème.

Des effets du régime carné sur l'organisme du lapin (103, 111, 115).

J'ai étudié, avec M. Simon, les effets du régime carné sur l'organisme du lapin. Le travail d'ensemble que nous avons publié sur

ce sujet est divisé en trois parties. Dans une première, nous étudions les troubles observés chez les lapins soumis au *régime carné exclusif* et chez ceux auxquels la viande est donnée en même temps que la nourriture ordinaire. Nous avons ainsi reconnu que la viande donnée comme seul aliment au lapin ne peut suffire à son entretien; néanmoins, les animaux mis au régime carné exclusif survivent en moyenne plus longtemps que ceux soumis à l'inanition absolue; certains d'entre eux ont même une survie relativement prolongée atteignant jusqu'à vingt-trois jours. De plus, quand ils meurent, l'amaigrissement est moins marqué que chez les inanitiés; il n'atteint que 34 p. 100 du poids primitif, tandis qu'il est de 39 p. 100 dans l'inanition.

De ces premiers résultats, on peut conclure que la viande est digérée par le lapin et que certains de ces éléments au moins sont utilisés par l'organisme de ce rongeur; mais en même temps force est d'admettre que la viande renferme un principe toxique qui détermine la mort de l'animal.

La mort dans ces cas n'est pas due à l'intoxication acide : en donnant du bicarbonate de soude à certains de nos animaux, les urines restaient alcalines, et la vie n'était pas prolongée.

Le *régime carné partiel* détermine aussi l'amaigrissement et la mort; la survie dans ce cas ne dépasse pas le plus souvent un mois. Mais en faisant alterner des périodes de régime mixte avec des périodes de nourriture ordinaire, on peut arriver à habituer le lapin à supporter la viande. Nous avons eu ainsi un animal qui, au bout d'onze mois d'expérience, arrivait à ingérer par jour 40 grammes de viande en plus de sa nourriture habituelle sans présenter aucun trouble et en continuant à augmenter de poids.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié le *métabolisme de l'azote animal dans l'organisme du lapin*. Après avoir reconnu que les fèces ne contenaient pas de fibre musculaire, après ingestion de viande, nous avons pratiqué le dosage de l'urée et de l'azote total dans l'urine. Le tableau suivant donne une idée des résultats que nous avons obtenus.

DATES	RÉGIME PAR JOUR.	POIDS MOYEN.	URINE moyenne par journ.	URÉE (moyenne) par jour.	URÉE (moyenne) par litre.	AZOTE TOTAL (moyenne) par jour.	AZOTE TOTAL (moyenne) par litre.	RAPPORT AZOTURIQUE
	gr.	gr.	cc.					
Du 18 au 23 juill.	Son . . . . 50 Choux. . . 350	2.618	188	3,08	14,87	1,62	8,98	0,89
Du 24 au 28 juill.	Son . . . . 50 Choux. . . 350 *Viande . . 60*	2.552	211	5,92	28,4	2,87	13,87	0,94
Du 29 juill. au 5 août.	Son . . . . 50 Choux. . . 350	2.500	135	2,44	19,72	1,37	10,66	0,85
Du 6 au 9 août.	Son . . . . 50 Choux. . . 350 *Viande . . 50*	2.560	185	4,24	23,5	2.16	12.07	0,91
Du 10 au 13 août.	Son . . . . 50 Choux. . . 350	2.570	156	3,64	23,79	1,75	14,48	0,96

Comme on peut s'en rendre compte par la lecture de ce tableau, dès qu'on ajoutait de la viande à la nourriture habituelle de ce lapin, le chiffre de l'urée augmentait; le chiffre de l'azote total s'élevait aussi, mais dans une proportion moindre ; le rapport azoturique par conséquent augmentait.

Dans une autre expérience, nous avons remplacé dans le régime d'un lapin une certaine quantité de son par une dose de viande calculée de telle sorte que l'azote donnée dans chaque cas atteignait le même chiffre. Or, nous avons vu que l'élimination azotée était toujours plus considérable pendant la période où l'on donnait de la viande que pendant le régime végétarien. Bien que dans les deux cas la quantité d'azote absorbée fût la même, avec le régime carné partiel, l'urine renfermait un tiers d'azote en plus qu'avec l'alimentation uniquement végétale.

Ainsi la viande est parfaitement digérée par le lapin ; l'albumine animale subit dans l'organisme du lapin comme dans celui d'un carnivore les différentes transformations qui aboutissent à l'élimi-

nation de l'urée. Malgré ce métabolisme en apparence normal de l'azote animal, le régime carné détermine la diminution du poids du lapin, et, s'il est prolongé, la mort.

Enfin dans une troisième partie, nous avons rapporté *les lésions que l'on observe à l'autopsie des animaux soumis au régime carné.* Ces lésions sont surtout marquées dans le cas de régime exclusivement carné; elles prédominent dans le *foie*, où on trouve des hémorragies, des nodules leucocytaires et des foyers de nécrose; elles sont aussi marquées au niveau des surrénales et de la thyroïde ; elles sont moins intenses dans le rein, la rate, le pancréas, les parathyroïdes. Dans le régime carné partiel, on rencontre les mêmes lésions, mais moins intenses. Si le régime carné a pu être supporté longtemps grâce à des retours fréquents à la nourriture ordinaire, on peut observer dans le foie un commencement de sclérose.

Ces recherches établissent qu'une substance comme la viande, bien que douée de qualités alimentaires pour le lapin comme pour les autres animaux, se comporte néanmoins comme un poison quand elle est introduite dans l'organisme de ces rongeurs.



MALADIES INFECTIEUSES

Les variations de poids dans les maladies infectieuses (scarlatine, variole, pneumonie, fièvre typhoïde) (55, 57, 59, 61, 102).

J'ai cherché, avec l'aide de M. Sabaréanu, quelles variations présentait la courbe quotidienne du poids pendant le cours des maladies infectieuses aiguës. Les quelques auteurs qui avaient étudié les variations du poids dans les infections ne pesaient les malades qu'à de longs intervalles ; ils avaient pu ainsi apprécier l'intensité de l'amaigrissement, bien visible déjà cliniquement au moment de la convalescence. La méthode des pesées quotidiennes nous a permis de mettre en évidence un point qui n'avait pas été soupçonné jusqu'alors, et de montrer que le poids reste stationnaire ou même augmente légèrement pendant la période fébrile, et que l'amaigrissement ne se montre qu'au moment de la chute de la fièvre. Tel est le résultat qui ressort des recherches que nous avons publiées sur la scarlatine, la pneumonie, la variole, et la fièvre typhoïde.



La courbe du poids dans les maladies infectieuses aiguës passe par quatre phases successives : pendant une première, qui correspond à la période fébrile, le poids se maintient à un niveau constant, ou subit une augmentation qui peut atteindre et même dépasser 1 kilogramme ; la deuxième est marquée par un abaissement rapide et souvent considérable du poids coïncidant avec la chute de la température : pendant la troisième, qui répond au début de la convalescence, la ligne du tracé reste horizontale ; enfin, la quatrième et dernière période est formée par l'augmentation souvent remarquable du poids au moment de la reprise de l'alimentation.

Dans la variole, la première phase présente une irrégularité curieuse ; en effet le poids fléchit, en même temps que la température, entre la période d'éruption et la période suppurative ; l'abaissement qui se produit alors est momentané et toujours peu marqué, il est suivi d'une augmentation qui peut atteindre 2.000 grammes quand l'éruption suppure. Ainsi à ce moment les deux courbes du poids et de la température sont parallèles.

Toutefois ce parallélisme n'est pas absolu ; quand la tempéra-

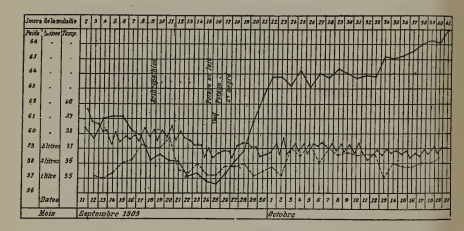


FIG. 11. — Scarlatine chez un individu adulte (sexe masculin). Guérison.

ture, après être tombée d'un ou deux degrés, se maintient aux environs de 38° par suite de la survenue d'une complication, comme un rhumatisme scarlatin (fig. 11), le poids continue à descendre ; mais la chute est alors moins brusque que quand la défervescence se fait rapidement. Dans la pneumonie, il n'est pas rare de voir le poids et la température tomber ensemble, la température de plusieurs degrés et le poids de plusieurs kilogrammes.

Dans la fièvre typhoïde, la courbe du poids suit la même évolution que dans les autres infections aiguës. Elle baisse dès que la température descend ; elle reste horizontale ou monte même au moment d'une recrudescence (fig. 12) ; si une rechute survient,

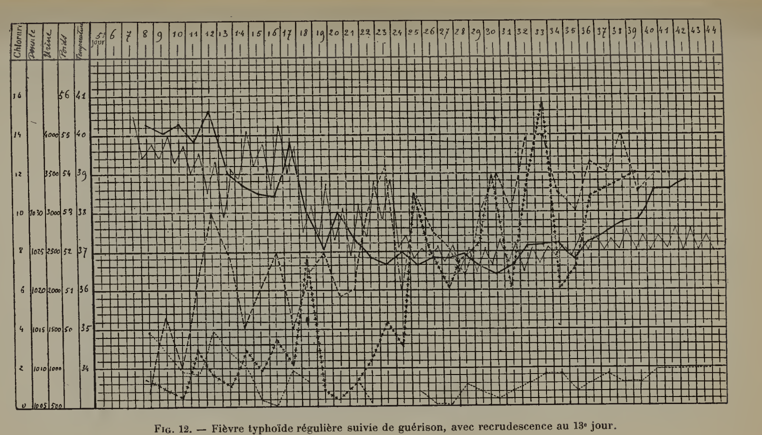


FIG. 12. — Fièvre typhoïde régulière suivie de guérison, avec recrudescence au 13e jour.

le poids reste stationnaire tant que la température est élevée et baisse seulement quand la nouvelle défervescence arrive.

Le pronostic basé sur l'étude de la courbe des pesées (61).

Le parallélisme entre le poids et la température cesse dans les cas graves aux approches de la mort ; la ligne des pesées, qui était

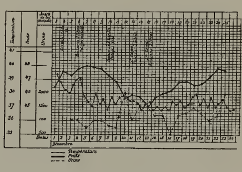


Fig. 13. — Variole cohérente ; femme de 36 ans. Guérison.

horizontale ou légèrement ascendante, se met tout d'un coup à descendre, tandis que la température reste élevée ou augmente encore davantage. Les deux tracés divergent donc à ce moment ; le poids tombe parfois de 2 kilogrammes en vingt-quatre heures (fig. 14). Ce phénomène s'observe aussi bien dans la fièvre typhoïde que dans la variole et la pneumonie. Nous avons fait remarquer que cette discordance entre la courbe thermique et la ligne des pesées constituait le signe le plus frappant et peut-être le plus sûr parmi ceux qui permettent de prévoir la mort prochaine.

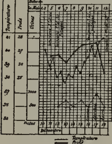


Fig. 14. — Variole confluente. Mort au 12e jour. Enfant de 11 ans.

On sait combien le pronostic immédiat est difficile à établir au cours des maladies infectieuses ; l'élévation de la température, l'état du pouls et de la respiration, la quantité des

urines en constituent les principaux éléments; le pouls, surtout quand il vient à fléchir, peut faire prévoir l'issue fatale; mais dans beaucoup de cas il reste bon jusqu'aux derniers moments. Au contraire, la brusque diminution du poids est le premier signe qui indique que la lutte est finie, que l'organisme est définitivement vaincu, et que la mort n'est plus qu'une question d'heures.

Importance de la rétention de l'eau au cours des infections aiguës (57, 59, 102).

Les variations du poids dépendent uniquement du rapport qui existe entre les *ingesta* et les *excreta*. Il ressort de l'étude que nous avons faite de ce rapport (quantités ingérées et éliminées, qualité de l'élimination urinaire d'après la densité, le point cryoscopique, le dosage du chlorure de sodium), que le maintien du poids au cours de la période fébrile résulte uniquement de la rétention de l'eau dans les tissus. Nous avons montré que cette rétention n'est pas due à la fermeture de la barrière rénale, comme certains auteurs l'avaient soutenu avant nous, mais qu'elle est un phénomène *actif* en rapport avec les nécessités de la lutte que l'organisme soutient contre le microbe envahisseur. L'augmentation de l'eau dans les tissus au cours des infections peut, d'ailleurs, être reconnue directement par l'analyse chimique, comme j'ai pu le montrer, avec M. Roger, en particulier au niveau du foie (**43**). Cette rétention de l'eau nécessite la rétention du chlorure, l'eau ne pouvant rester dans l'organisme qu'en tenant en dissolution une certaine quantité de sel en raison des lois de l'osmose.

Cette conclusion a un corollaire important en thérapeutique : c'est qu'il convient de donner beaucoup de liquide aux fébricitants, et qu'il ne faut pas craindre de pratiquer des injections de sérum artificiel; ces injections, que les partisans de la rétention passive considéraient comme dangereuses, doivent au contraire être employées largement pour le plus grand bien des malades.

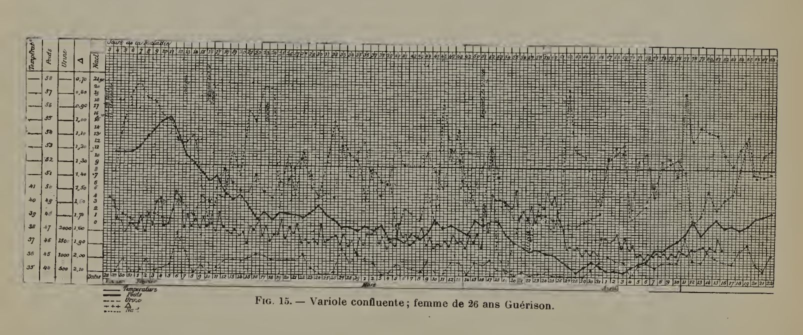


Fig. 15. — Variole confluente ; femme de 26 ans Guérison.

Le poids pendant la convalescence (59, 102).

La méthode des pesées quotidiennes nous a montré encore qu'une fois la fièvre tombée le poids restait stationnaire un certain temps au minimum atteint. C'est surtout quand l'infection a été grave que ce stade se prolonge, malgré que le malade se nourrisse et que la quantité des *ingesta* paraisse bien supérieure à celle des *excreta*. Puis le poids commence à monter, et la rapidité de cet accroissement est parfois considérable ; l'organisme assimile alors avec autant et même avec plus d'énergie que ne le fait le nourrisson dans les premiers mois de la vie. Il y a à ce moment une véritable suractivité des tissus ; cette suractivité est un phénomène heureux; elle constitue une conséquence éloignée de la maladie, si bien que celle-ci ne peut être considérée comme terminée que le jour où le graphique quotidien du poids corporel a repris une direction à peu près régulièrement horizontale.

Paralysie faciale dans l'érysipèle de la face (54).

J'ai observé, avec M. P. Thaon, un cas de paralysie faciale périphérique consécutive à un érysipèle de la face ; cette paralysie était indépendante de toute lésion pétro-mastoïdienne et localisée du côté où l'érysipèle était prédominant. C'est là une complication exceptionnelle de l'érysipèle, puisque M. Roger ne l'a notée qu'une fois sur 2.411 cas d'érysipèle. Cette paralysie, qui semble due à l'action directe des toxines streptococciques sur les terminaisons nerveuses du nerf de la septième paire, s'accompagnait de réaction de dégénérescence ; elle guérit néanmoins complètement.

Note sur un cas de mammite gangreneuse (25).

J'ai rapporté, avec M. Roger, un cas de mammite gangreneuse survenue chez une accouchée au cours d'une scarlatine. La cause de cette mammite paraît avoir été un coccus particulier dont nous avons étudié les caractères. Ce coccus se colore facilement par les

différents réactifs et reste coloré par la méthode de Gram. Il se cultive facilement sur les divers milieux, aérobies et anaérobies, et communique tout au moins aux premières cultures une odeur gangreneuse caractéristique ; il ne liquéfie pas la gélatine et coagule le lait en masse. Il est pathogène pour le lapin et le cobaye : et donne lieu, chez ces animaux, à des suppurations étendues. Il doit être rapproché des microcoques décrits dans les mammites gangreneuses des femelles laitières par Nocard, Kitt, Lucet, Guillebeau, mais il ne peut être identifié avec aucune de ces espèces.

Un cas de tétanos traité par l'injection intracérébrale d'antitoxine. Guérison (15).

J'ai observé un malade atteint de tétanos, chez lequel je fis pratiquer l'injection intracérébrale de sérum antitétanique. A la suite de cette intervention, les phénomènes s'amendèrent et la guérison survint; ce malade présenta pendant sa convalescence un délire tranquille, qui disparut bientôt complètement. Ce délire était sans doute en rapport avec le foyer de ramollissement cérébral que produit l'injection d'antitoxine dans le cerveau ; il est intéressant de constater que chez cet homme, âgé de 53 ans et atteint d'athérome artériel, la réparation a pu se faire néanmoins complètement et le fonctionnement cérébral revenir à son état normal.

Diphtérie trachéo-bronchique généralisée (19).

Dans cette observation, que j'ai rapportée avec M. Roger, il s'agit d'un homme de 22 ans qui mourut de diphtérie, et chez lequel nous trouvâmes, à l'examen anatomique, une fausse membrane, qui prenait naissance au niveau des cordes vocales supérieures et de l'épiglotte, et s'étendait, sans interruption, jusque dans les plus fines ramifications bronchiques. La trachéotomie, que nous avions pratiquée, n'avait procuré aucun soulagement au malade ; en effet, la canule avait repoussé la fausse membrane sans l'entamer, de sorte que le courant d'air principal passait par le larynx et suivait l'intérieur du conduit pseudo-membraneux.

Outre son intérêt clinique et anatomique, cette observation présente aussi un intérêt théorique ; en effet, le nombre des bacilles allait en diminuant à mesure qu'on s'éloignait du larynx, si bien que les dernières ramifications étaient stériles; les fausses membranes qui encombraient les fines ramifications bronchiques, étaient donc dues, non pas à la propagation des bacilles, mais seulement à l'imprégnation toxinique. Ce fait démontre que les fausses membranes sont produites par l'action de la toxine seule, et que la présence de bactéries n'est pas nécessaire pour leur développement.

Passage du bacille de Koch dans le lait d'une femme tuberculeuse (30).

Chez une femme atteinte de tuberculose pharyngée et pulmonaire, et morte de granulie dix-sept jours après un accouchement, j'ai constaté, avec M. Roger, la présence du bacille de Koch dans le lait, sans qu'il y ait eu de lésions tuberculeuses cliniquement appréciables de la glande mammaire. Le lait recueilli aseptiquement donna au cobaye une tuberculose généralisée. L'enfant, que sa mère désirait nourrir, prit le sein pendant deux jours seulement; il mourut six semaines après sa naissance, douze jours après le premier cobaye inoculé; il présentait des granulations dans les ganglions mésentériques, le foie, la rate et les reins. Il semble donc que chez cet enfant la principale voie d'apport du bacille ait été le tube digestif.

Ce fait prouve donc, malgré les conclusions contraires de Fede, Bonis, Bang, que le lait d'une femme phtisique peut contenir le bacille de Koch et servir d'agent de transmission à la tuberculose. Il est donc nécessaire, dans l'intérêt de l'enfant, d'interdire l'allaitement à toute femme atteinte d'une tuberculose ayant tendance à se généraliser.

La pyonéphrose d'origine typhique (38).

A côté des abcès miliaires des reins décrits par MM. Tapret et Roger, il faut faire une place à une autre forme de suppuration

rénale, d'origine typhique, aux gros abcès chirurgicaux. J'en ai observé un exemple avec Lardennois, et en rapprochant notre observation de trois autres publiées antérieurement, il nous a été possible de donner une description complète de cette variété de pyonéphrose.

C'est une complication rare de la fièvre typhoïde, mais il est utile de la connaître, afin de faire un diagnostic précoce et de provoquer une intervention chirurgicale immédiate. Elle se révèle par de la douleur au niveau de la région lombaire, ou même en avant au niveau de l'hypocondre et du flanc ; parfois, comme dans notre observation, par des accès douloureux simulant le syndrome de la colique néphrétique ; suivant les cas, il peut y avoir *pyonéphrose avec distension sans pyurie*, *pyonéphrose avec distension et pyurie intermittente*, *pyonéphrose avec pyurie et sans distension notable*. Le pus renferme le bacille d'Eberth et nous avons pu le caractériser dans notre cas à l'aide de ses réactions habituelles. L'examen anatomique montre que les abcès sont souvent multiples, les uns communiquant avec le bassinet tandis que d'autres restent fermés ; le rein du côté opposé peut être pris secondairement. Au point de vue pathogénique, cette pyonéphrose doit être considérée comme d'origine circulatoire, descendante ; le bacille d'Eberth se localise sur le rein, surtout quand celui-ci était altéré antérieurement (coudure de l'uretère, calcul rénal) ; mais il peut aussi se développer en dehors de toute cause prédisposante appréciable, comme cela avait eu lieu dans notre cas. Ces abcès constituent la forme la plus achevée de la suppuration rénale due au bacille d'Eberth, tandis que les abcès miliaires de MM. Tapret et Roger en sont la forme fruste, et les lymphomes de Wagner la forme avortée.

Étude clinique et bactériologique d'un cas de néphrotyphus (126).

Le début de la fièvre typhoïde peut être marqué par une néphrite aiguë hémorragique ; dans le cas que nous avons observé, nous avons pratiqué l'examen bactérioscopique de l'urine dès le 7e jour après l'apparition des premiers symptômes. A ce moment, et alors que les

taches rosées n'étaient pas encore apparues, nous avons pu y trouver des bacilles d'Eberth en quantité abondante; nous avons établi ainsi, ce que n'avaient pu faire auparavant les différents auteurs qui avaient observé dès cas de néphrotyphus, que cette localisation primitive de la fièvre typhoïde est bien due au bacille d'Eberth. Il est à remarquer que le bacille d'Eberth n'était pas le seul microbe que l'on rencontrait dans l'urine de notre malade; un autre bacille s'y trouvait aussi, mais en beaucoup moins grande abondance; nous n'avons pu l'avoir qu'en culture anaérobie, mais nous n'avons pu l'isoler à l'état de pureté.

Ainsi le néphrotyphus paraît dû à l'élimination massive du bacille typhique dès le début de la septicémie éberthienne. Cette élémination indique un effort réactionnel vigoureux de l'organisme pour se défendre contre la maladie; chez notre malade, la fièvre typhoïde fut d'ailleurs bénigne, l'apyrexie existait dès le 22[e] jour; mais l'élimination bactérienne persistait encore le 35[e] jour après le début.



Ce fait permet de comprendre les cas de néphrite aiguë à bacille d'Eberth sans dothiénentérie qui ont été décrits par Bodin et par Gouget.

Considérations générales sur le traitement des maladies infectieuses (133).

Cet article, écrit comme introduction à un volume de thérapeutique des maladies infectieuses, comprend deux chapitres intitulés l'un : *les médications anti-infectieuses*; l'autre : *hygiène générale et prophylaxie*.

Nous avons rangé les médications anti-infectieuses sous trois chefs :

Médications étiologiques ou bactéricides;

Médications physiologiques, pathogéniques ou immunisantes;

Médications symptomatiques.

Les *médications étiologiques ou bactéricides* comprennent l'application de la méthode antiseptique : antisepsie de la peau et des muqueuses directement accessibles, antisepsie des voies respira-

toires et digestives, antisepsie interstitielle et antisepsie générale.

Une place à part doit être faite aux médicaments spécifiques dont l'action s'explique facilement par la théorie d'Ehrlich sur les substances bactériotropes. Aussi ai-je insisté sur les bases de la chimiothérapie moderne qui a déjà donné de beaux succès à la thérapeutique.

Les *médications physiologiques, pathogéniques ou immunisantes*, se servent des produits mis en œuvre par la nature même pour lutter contre l'agent morbifique ; elles ont souvent pour but de lutter non pas contre le microbe mais contre la toxine, ce qui leur a fait mériter le nom de pathogéniques. L'immunisation que l'on cherche à réaliser peut être active, comme c'est le cas pour la toxinothérapie et pour la bactériothérapie, ou passive; elle est alors réalisée par la sérothérapie qui elle-même peut être antitoxique, antimicrobienne ou à la fois antitoxique et antimicrobienne.

Les *médications symptomatiques* peuvent être appliquées d'une façon rationnelle grâce à la compréhension nette que nous avons actuellement de l'infection. Elles sont de deux ordres : les unes s'adressent à l'état général et comprenent les antipyrétiques, l'hydrothérapie, les stimulants et toniques, la saignée, les abcès de fixation, la leucothérapie. Les autres visent les troubles locaux et les vices de fonctionnement des organes ; ce sont la chaleur, le froid, la congestion veineuse ou méthode de Bier, la révulsion ; j'y ai joint le traitement des différents troubles nerveux, cardiaques, respiratoires, digestifs et rénaux.

Le second chapitre comprend l'hygiène générale et la prophylaxie : hygiène de la chambre, isolement, désinfection, alimentation, etc.

Traitement des maladies infectieuses de l'adulte (133).

J'ai écrit dans le volume *Thérapeutique des maladies infectieuses de la Bibliothèque de thérapeutique* de Gilbert et Carnot, le traitement des maladies infectieuses de l'adulte : fièvre typhoïde, infections paratyphiques et psittacose, fièvres éruptives (scarlatine, rougeole, variole, varicelle, suette miliaire), streptococcie et érysipèle, pneumococcie, rhumatisme articulaire aigu, pseudo-rhumatismes

infectieux, grippe, coqueluche, oreillons, diphtérie, tétanos, charbon, morve, rage, méningite cérébro-spinale épidémique, mycoses (actinomycose, aspergillose, oosporose, sporotrichose).

Dans chacun de ces articles, je me suis efforcé de décrire avec détails la médication usuelle, en ne faisant que citer les autres méthodes plus rarement employées; quand plusieurs médications doivent être employées concomitamment, j'ai résumé à la fin de l'article la marche à suivre dans l'application du traitement. J'ai avons insisté sur la prophylaxie ainsi que sur le traitement de la convalescence et des suites éloignées si fréquentes dans la plupart des infections.

CŒUR ET VAISSEAUX, SANG

Du souffle chlorotique de la veine cave et des troncs brachio-céphaliques (3).

J'ai montré, avec M. Gilbert, qu'on peut entendre, chez les chlorotiques, un bruit de souffle au niveau des gros troncs veineux de la base du cœur. Il s'agit d'un souffle continu, renforcé au moment de la systole, que l'on entend bien quand la malade est mise dans la position demi-assise.

Ce souffle est remarquablement influencé par les déplacements de la tête de la malade. Si la tête est tournée à droite, le souffle entendu au niveau de la veine cave devient intense ; il atteint son maximum au niveau de la première articulation chondro-sternale droite, juste au-dessous de la clavicule ; de ce point, il va en diminuant vers l'appendice xiphoïde, et disparaît complètement dans le quatrième espace ; il se prolonge aussi le long de la clavicule jusqu'à la face antérieure de l'aisselle.

Si la tête de la malade est tournée à gauche, le souffle disparaît complètement du côté droit, mais on entend alors un souffle doux, semblable au précédent, au niveau de la première articulation chondro-sternale gauche ; ce souffle a les mêmes irradiations que celui de droite, mais il se prolonge moins loin en bas; il correspond au tronc veineux brachio-céphalique gauche.

Le souffle de la veine cave et des troncs brachio-céphaliques paraît dû à la compression veineuse, qui se produit pendant les mouvements de rotation de la tête.

Du bruit de rappel paradoxal (8).

J'ai donné ce nom, avec M. Gilbert, à un rythme particulier du cœur, rythme à trois temps, dans lequel le bruit surajouté est présystolique, mais, par suite de l'allongement du petit silence, le rythme du cœur est interverti ; si bien que, dans les conditions où devrait naître un bruit de galop, un bruit de rappel se trouve réalisé. L'autopsie du malade, qui fit le sujet de cette observation, nous montra l'absence de toute lésion valvulaire, mais une symphyse péricardique totale avec calcification très étendue du péricarde, et la lésion que nous avons décrite sous le nom de *symphyse péricardo-périhépatique* (v. p. 38).

De l'anémie séreuse (9).

J'ai étudié sous cette dénomination, avec M. Gilbert, une variété particulière d'anémie caractérisée par l'appauvrissement du sérum sanguin. Elle succède aux ponctions d'ascite répétées ; la numération des globules rouges nous a montré, en effet, que chaque ponction est suivie d'une hyperglobulie passagère, due au passage d'une grande quantité de sérum sanguin dans le péritoine.

Les ponctions successives et rapprochées peuvent ainsi déterminer un état d'*anémie séreuse chronique*, qui se traduit par un tableau clinique spécial ; la mort subite dans une syncope peut venir terminer brusquement cet état, sans que le malade ait jamais présenté aucun signe d'insuffisance hépatique.

Opothérapie médullaire dans la chlorose (12).

J'ai étudié, avec M. Gilbert, l'action de la moelle osseuse dans la chlorose ; dans deux cas, nous avons donné la moelle osseuse en nature, et dans trois cas l'extrait médullaire. Nos résultats étaient contrôlés par l'examen du sang répété à des intervalles réguliers. Enfin dans trois cas nous avons remplacé, au bout d'un certain temps, le traitement par la moelle osseuse par le traitement ferrugineux.

Dans tous ces cas, l'opothérapie médullaire s'est montrée manifestement inférieure au traitement ferrugineux.

Sur l'origine urémique de l'angine de poitrine des artérioscléreux (36).

Dans un mémoire, publié en collaboration avec M. Gilbert, nous nous sommes efforcés de montrer que l'angine de poitrine vraie est due à une insuffisance rénale, latente ou manifeste. La théorie coronarienne est incapable d'expliquer tous les faits d'angine vraie ; elle en donne une interprétation physiopathologique insuffisante. Force est donc d'accepter l'idée d'une névralgie ou d'une névrite du plexus cardiaque. L'examen minutieux des malades permet de reconnaître quelle est la cause de cette névralgie ou de cette névrite ; ces sujets sont en effet constamment atteints d'une néphrite interstitielle, dont leurs urines présentent tous les caractères ; de plus, l'angine de poitrine alterne parfois avec des manifestations non douteuses de l'urémie et en particulier avec l'asthme urémique ; enfin, une dernière preuve est tirée de l'influence du traitement : le régime lacté amène en effet une remarquable amélioration chez ces malades et espace le retour des crises.



Cette conception permet de ramener à l'unité la pathogénie de l'angine de poitrine ; si l'on met à part les cas où elle est de nature réflexe ou hystérique, c'est toujours à une cause toxique ou toxi-infectieuse qu'il faut attribuer l'origine de ce syndrome.

BACTÉRIOLOGIE

Recherches sur la destruction des microbes (vibrion cholérique et bacille typhique) dans la cavité péritonéale des cobayes immunisés (6).

Dans ce travail fait à l'Institut Pasteur, sous la direction de M. Metchnikoff, j'ai montré que dans l'expérience de Pfeiffer, la transformation extra-cellulaire des bactéries en granules est en rapport avec l'intensité de la phagolyse. L'injection de la culture dans le péritoine détermine la destruction d'un certain nombre de leucocytes, qui laissent échapper leur contenu dans le liquide péritonéal, et la transformation des vibrions en granules est due à l'action de cette substance cellulaire devenue libre. Si on prépare des cobayes en leur injectant la veille, dans le péritoine, une solution capable de renforcer l'activité des leucocytes et d'empêcher la phagolyse, les vibrions sont englobés par les cellules et détruits dans leur intérieur.

J'ai recherché quelle substance injectée préventivement se montrait la plus efficace pour entraver la phagolyse ; j'ai reconnu ainsi que le bouillon, qui avait donné de bons résultats à M. Metchnikoff, n'agissait sûrement qu'à la condition d'être fraîchement préparé. La solution physiologique de sel marin, la gélatine, la nucléine, les cultures de staphylocoque stérilisées, la tuberculine, la lécithine, le sérum anticholérique pur, amènent aussi une hyperleucocytose intra-péritonéale plus ou moins marquée, mais en général ces leucocytes ainsi attirés résistent mal à l'injection de culture cholérique. Dans tous ces cas, la formation extra-cellulaire des granules est proportionnelle au degré de la phagolyse.

Culture des microbes en tubes de sable (44).

Nous avons eu l'idée, P. Carnot et moi, d'employer, pour certains microbes, des milieux de culture au sable; si dans un tube en U rempli de bouillon, on ajoute dans la branche large du sable stérilisé, les microbes ensemencés dans la branche fine ne pourront arriver au sommet de l'autre branche qu'après avoir traversé le sable contenu dans cette branche. Les microbes mobiles arrivent seuls à traverser la couche de sable; les autres sont incapables de la franchir. Le temps nécessaire à franchir 1 centimètre de sable est très variable suivant les espèces, et oscille entre quarante minutes et six heures. Cette technique peut donc servir de méthode d'isolement pour les microorganismes mobiles.

Étude des microorganismes mobiles (45).

Grâce à la méthode que je viens de décrire, j'ai pu étudier quelques-unes des causes qui influent sur la mobilité de microorganismes. C'est ainsi qu'à 43° le bacille d'Eberth garde sa végétabilité, mais perd presque entièrement sa mobilité. D'autre part, pour augmenter la mobilité d'un microbe, il suffit de faire des passages successifs et très rapprochés dans une série de tubes de sable ; on voit alors diminuer le temps nécessaire au passage d'une façon très remarquable. Nous avons expliqué ce phénomène par la *sélection ;* en effet, les microorganismes les plus rapides arrivant les premiers, ce sont eux que l'on prend chaque fois pour les semer dans un autre tube.

Action de l'adrénaline sur le développement des gangrènes microbiennes (47).

On sait, depuis les expériences de M. Roger, qu'une inoculation microbienne qui donnerait lieu à une inflammation purulente dans les conditions ordinaires, est suivie de la formation de placards gangreneux quand on a déterminé, par avance, l'anémie du tissu ; ainsi agit la section du sympathique cervical du côté opposé sur

l'évolution de l'érysipèle expérimental de l'oreille du lapin. J'ai voulu étudier les effets d'une vaso-constriction temporaire comme celle que produit l'adrénaline, et j'ai reconnu que cette action entraînait aussi une évolution gangreneuse. Il faut, pour obtenir un pareil résultat, que l'injection d'adrénaline soit faite en même temps que l'inoculation du streptocoque ou dans les heures qui suivent; une seule injection de quelques gouttes d'adrénaline, ou mieux, deux injections faites à quatre heures d'intervalle de manière à maintenir la vaso-constriction pendant plusieurs heures, suffisent pour entraîner l'apparition de la gangrène; celle-ci apparaît dès le troisième ou le quatrième jour de l'inflammation si le microbe est très virulent, un peu plus tardivement s'il l'est moins.

Bien entendu, si les injections sont répétées les jours suivants, la gangrène est plus étendue ; mais c'est l'injection du premier jour qui détermine l'apparition de la mortification, et elle seule suffit ; si on n'injecte l'adrénaline qu'une fois l'inflammation commencée, celle-ci suit sa marche habituelle.

Ainsi, une vaso-constriction, même passagère, suffit pour déterminer l'évolution d'un processus inflammatoire vers la gangrène ; une pareille action permettra peut-être d'expliquer certaines gangrènes limitées des extrémités, dont la pathogénie est encore mal élucidée.

Développement du bacille charbonneux dans les réseaux d'origine de la veine porte (64).

Le foie ayant la propriété d'arrêter et de détruire de nombreux microbes et notamment le bacille charbonneux, on pouvait se demander ce qui surviendrait, si, avant d'atteindre le foie, la bactéridie traversait un des réseaux d'origine de la veine porte, le réseau intestinal ou le réseau splénique.

J'ai pu ainsi reconnaître, avec M. Roger, que le bacille charbonneux trouve dans le réseau capillaire de l'intestin des conditions favorables à son développement; il y pullule, comme nous l'avons vu sur les coupes, et peut ensuite envahir l'économie et triompher de la résistance que le foie oppose à la marche de l'infection. Il s'y

développe sans doute mieux que dans les capillaires pulmonaires, car une dose qui, injectée dans les veines périphériques, ne détermine pas la mort, tue, au contraire, quand elle est introduite dans une artère de l'intestin.

Il en est tout autrement pour la rate ; nous avons pu injecter dans l'intérieur du parenchyme splénique des doses dix fois supérieures à la dose mortelle par les veines périphériques, sans déterminer d'accidents. Cette expérience démontre d'une manière décisive que la rate est capable de détruire le bacille charbonneux.

Action des microbes sur les toxines provenant d'autres espèces microbiennes (60, 62).

J'ai recherché avec l'aide de M. Sabaréanu ce que devenaient les toxines diphtérique et tétanique quand on y ensemençait des microbes, tels que le bacille d'Eberth et la bactéridie charbonneuse. Nous avons reconnu ainsi que le bacille d'Eberth détruit la toxine diphtérique et renforce, au contraire, la toxine tétanique, tandis que la bactéridie charbonneuse détruit la toxine tétanique et renforce la toxine diphtérique.

Nous avons démontré que la destruction de la toxine tétanique par la bactéridie charbonneuse est bien due à une action directe du microbe sur la toxine et non à l'effet d'une substance spéciale sécrétée par la bactéridie.

Enfin, nous avons reconnu que la toxine soumise à l'action de la bactéridie charbonneuse conservait une certaine toxicité, une fois le pouvoir tétanique disparu ; pareille toxicité métatypique se rencontre aussi dans les toxines vieilles et atténuées par le simple contact de l'air et de la lumière, mais elle est toujours moins marquée que quand l'atténuation est due à l'action de la bactéridie. Cette activité, non spécifique, de la toxine est comparable à celle qu'Ehrlich attribue aux toxones ; il ne semble pas pourtant qu'elle doive être rattachée à une substance existant de tout temps à côté du poison tétanique spécifique ; elle paraît bien due à une transformation de ce poison ; l'action toxique secondaire remplace l'action tétanisante et peut, sous certaines influences, être remplacée par elle.

Peut-être est-il permis de comparer cette transformation de la toxine *in vitro* au phénomène qui se passe dans l'organisme, quand des poisons perdent leurs propriétés spécifiques pour donner lieu à des lésions banales ; ainsi, la syphilis, chez des individus anciennement contaminés, détermine des accidents n'ayant plus rien de caractéristique et pour lesquels on a dû créer le nom de parasyphilis.

Sur un microbe particulier trouvé dans un kyste hydatique suppuré et gazeux (91).

L'examen bactérioscopique du pus prélevé à l'ouverture d'un kyste hydatique suppuré et gazeux m'a permis de reconnaître dans ce pus



Fig. 16. — Examen direct du pus : amas microbien au milieu de globules de pus et d'hématies.

l'existence d'un microbe particulier dont j'ai cherché à préciser les caractères.

Ce microbe est remarquable par son aspect morphologique. Dans le pus, il se présentait sous forme de bâtonnets plus ou moins allongés, rarement rectilignes, le plus souvent renflés en un point de leur trajet ou à une de leurs extrémités (fig. 16.) Quand le renflement est terminal, il donne à l'élément l'aspect d'une massue ; souvent chaque bâtonnet présente une série de renflements arron-

dis reliés entre eux par des filaments ténus. En général, les éléments ne se présentent pas à l'état isolé, mais ils apparaissent réunis en amas comprenant 8 à 10 bâtonnets groupés sans ordre. Dans les cultures et en particulier en bouillon, l'aspect est le même (fig. 17). Cette bactérie reste colorée par la méthode de Gram.

Ce microbe donne sur gélose en surface une culture peu abondante ; celle-ci l'est davantage sur gélose ascite. Le développement est assez rapide en bouillon ordinaire ; de même en bouillon



Fig. 17. — Aspect du microbe cultivé en bouillon, *bacillus moniliformis.*

saccharosé et lactosé ; il est nul en bouillon glycériné. Le lait est acidifié et coagulé en petits grumeaux. En gélose sucrée profonde, le microbe se développe rapidement en donnant lieu à des gaz ; il est facultativement anaérobie.

Le développement n'a lieu qu'à la température de l'étuve ; il est nul à 20°.

Ce microbe est peu virulent pour les animaux de laboratoire ; il ne détermine pas de septicémie, mais donne lieu à un abcès au point d'inoculation. J'ai pu retirer de ses cultures un produit toxique qui, injecté à haute dose, détermine la mort du lapin et du cobaye avec de la diarrhée.

En raison de sa forme, on peut se demander s'il appartient au groupe des bactéries ou s'il représente un organisme plus élevé. Mais un examen attentif montre que l'aspect ramifié est dû à la juxtaposition d'éléments séparés par un mince espace clair ; de plus, en faisant des cultures en goutte pendante, j'ai pu étudier sous le microscope l'aspect du microbe vivant ; jamais, dans ce cas, je n'ai vu un élément émettre de prolongements latéraux. Aussi ai-je pensé que cet organisme appartenait bien au genre *Bacillus*, et ai-je proposé de lui donner le nom de *Bacillus moniliformis.*

Recherche sur les pseudo-tuberculoses par substances inanimées (129, 131).

On sait depuis les recherches d'Hippolyte Martin que l'injection au cobaye de différentes substances, en particulier les grains de lycopode, la poudre de cantharides, ou le poivre de Cayenne détermine la formation de nodules contenant des cellules géantes et des

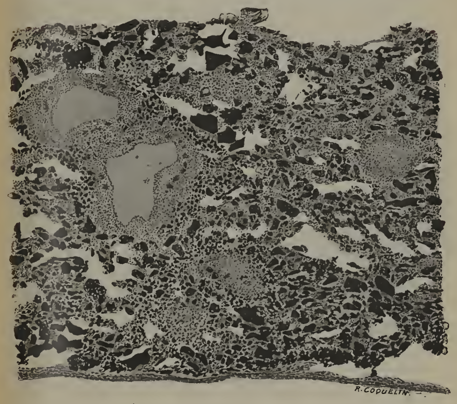


Fig. 18. — Epiploon de cobaye ayant reçu 25 jours auparavant une émulsion de poudre de charbon stérilisé mélangé à une culture de *subtilis*. A gauche de la figure, on voit deux nodules à cintre hyalien.

cellules épithélioïdes et analogues à ceux obtenus par l'injection de produits tuberculeux. Je me suis demandé si de même que les

produits tuberculeux ne doivent leur virulence qu'au bacille de Koch, les substances inanimées n'acquièrent de propriétés nocives qu'en raison des microbes qui végètent à l'état habituel à leur surface. C'est ce que j'ai entrepris de démontrer avec l'aide de M. Chaoul.

Répétant l'expérience d'Hippolyte Martin, nous avons injecté dans le péritoine de cobayes, de la poudre de lycopode émulsionnée dans de l'eau salée physiologique ; les animaux moururent en

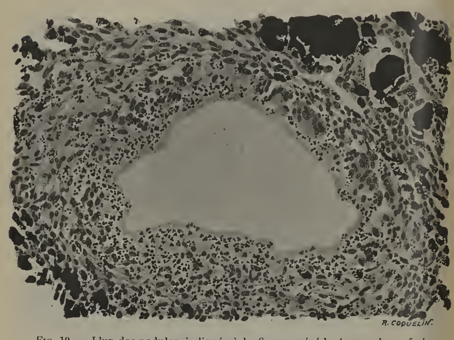


Fig. 19. — L'un des nodules indiqués à la figure précédente, vu à un fort grossissement. Autour du centre hyalin, on voit des noyaux de leucocytes et de nombreuses cellules épithiloïdes à gros noyau ; à droite et en haut est figurée une masse protoplasmique renfermant plusieurs noyaux.

un espace de temps variant de 11 à 15 jours et à l'autopsie nous trouvâmes des formations analogues à des tubercules et de profondes dégénérescences viscérales.

D'autres cobayes reçurent cette même poudre de lycopode lavée

à l'éther ; la plupart survécurent, mais sacrifiés ils présentaient des nodules formés de poudre de lycopode entourée de tissu fibreux.

Nous avons alors employé la poudre de charbon animal, qui présente sur le lycopode l'avantage de pouvoir être stérilisée par la chaleur sans subir de modification dans sa structure. Cette poudre, comme celle de lycopode, est chargée de microbes variés, que met en évidence la culture d'une parcelle sur les différents milieux employés en bactériologie. Injectée en nature, elle détermine la mort du cobaye, et à l'autopsie de l'animal on trouve sur le péritoine des productions nodulaires ressemblant à des tubercules et contenant de nombreuses bactéries. Stérilisée par la chaleur à 180°, elle perd tout pouvoir nocif ; les animaux injectés résistent et, quand on les sacrifie, on ne trouve nulle part de formations nodulaires ; les grains de charbon ont suscité seulement une très légère réaction limitée à leur contact immédiat.

Cette même poudre de charbon stérilisée fut ensuite mélangée à des cultures d'un microbe que nous avions isolé avant la stérilisation, et à des cultures de *subtilis*. Ces microbes injectés seuls n'avaient aucun pouvoir nocif ; au contraire injectés avec la poudre de charbon stérilisée, ils déterminèrent la mort de l'animal et l'autopsie révéla des lésions variées. Avec le *subtilis*, en particulier, nous avons obtenu des formations analogues au follicule tuberculeux ; le microscope révèle en effet dans l'épiploon des granulations ayant un centre hyalin, et une périphérie formée de cellules épithélioïdes et de leucocytes ; certains aspects rappellent les cellules géantes (fig. 19).

Ainsi les pseudo-tuberculoses par substances inanimées sont bien en rapport avec la présence de microbes qui végètent à leur surface, et, parmi ces microbes, le *subtilis* paraît être celui auquel on doit attribuer la formation des nodules.

DIVERS

Note sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique (1).

J'ai apporté, avec M. Siredey, une observation d'hémoglobinurie paroxystique essentielle, dans laquelle les accès apparaissaient sous l'influence du refroidissement ; nous avons pu observer, dans ce cas, l'aspect laqué du sérum et le phénomène de la redissolution du caillot. L'expérience d'Ehrlich fut négative.

Fréquence de la tuberculose dans les grandes paralysies infantiles (2).

Il résulte des recherches que j'ai entreprises, avec M. Gilbert, que la tuberculose est la cause de mort la plus fréquente chez les individus porteurs d'atrophies musculaires étendues, consécutives à la paralysie infantile ; le malade qui servit de point de départ à nos recherches ne paraissait nullement misérable et n'avait pas fait de séjour à l'hôpital avant de venir demander nos soins. L'influence du milieu nosocomial devait donc être écartée. Aussi pensons-nous que la disparition d'une grande quantité de masses musculaires diminue la résistance de l'organisme vis-à-vis du bacille tuberculeux ; l'atrophie agit ici comme l'exérèse chirurgicale ; M. Marie a, en effet, montré la fréquence de la tuberculose chez les amputés.

De la « main succulente » dans l'hémiplégie (4).

J'ai observé, avec M. Gilbert, chez une ancienne hémiplégique une déformation de la main rappelant l'aspect décrit par M. Mari-

nesco dans la syringomyélie, sous le nom de *main succulente*. C'est une main potelée dont la face dorsale est tuméfiée, dépourvue de saillies et, de plus, violacée. Il s'agit là d'un trouble trophique qui, chez notre malade, se répétait au membre inférieur, lequel avait pris l'aspect éléphantiasique.

Cette *main succulente* a été retrouvée par M. Marie chez d'autres hémiplégiques et par M. Déjerine dans certains cas de poliomyélite antérieure. Ainsi, cette déformation n'est pas spéciale à la syringomyélie; ce qui est caractéristique de cette maladie, c'est l'association de la *main succulente* avec l'atrophie musculaire à type Aran-Duchenne.

Sérum antipancréatique (39).

Avec M. Paul Carnot j'ai cherché à préparer un sérum pancréatolytique par la technique habituelle, en répétant chez des lapins d'une part, des oies d'autre part, des injections de pancréas de chien.

Le sérum des animaux ainsi préparés était ensuite injecté dans les veines de chiens neufs; nous avons obtenu ainsi des troubles passagers, quelquefois une glycosurie fugace. Par injection directe dans la glande, nous avons obtenu une sclérose rapide de l'organe. Dans aucun cas, pourtant, nous n'avons observé d'insuffisance pancréatique aiguë semblable à celle que détermine l'extirpation du pancréas.

Ostéo-arthropathies métatraumatiques (52).

J'ai rapporté, avec M. Roger, un cas de déformations particulières des os de la main consécutives à une fracture de l'extrémité inférieure de l'avant-bras. Ces déformations ne pouvaient être mises sur le compte d'une lésion vasculaire ni d'une lésion nerveuse, comme le montrait l'étude de leur répartition exacte ; elles ne semblaient pas non plus devoir être rattachées au rhumatisme chronique. Nous avons pensé qu'elles relevaient d'une pathogénie un peu spéciale ; chaque articulation est en effet soumise à des influences trophiques qui règlent l'apport des matérieux nutritifs

et dirigent la rénovation des tissus Or le cal, une fois produit et devenu exubérant, a nécessité une nouvelle répartition des éléments nutritifs à l'extrémité inférieure de l'avant-bras. Il a réagi sur les centres trophiques et les a modifiés de façon à les mettre en état de maintenir la forme nouvelle déterminée par la fracture. Comme il arrive fréquemment, cette réaction ne s'est pas limitée au territoire auquel elle était destinée ; elle en a dépassé les limites et la nutrition des os a subi un trouble analogue à la main et à l'avant-bras.

Nous avons proposé, pour désigner cette variété de déformation osseuse, le nom d'ostéopathies *métagmiques* (de μετά, après, et ἀγμός, fracture).

Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés). (50, 53, 56, 58, 63).

J'ai repris avec M. Chassevant l'étude des relations qui existent entre la constitution chimique des corps et leurs propriétés physiologiques. Nous nous sommes adressés au benzène, qui joint, à l'avantage de posséder une formule simple, celui d'avoir un édifice moléculaire bien défini ; après avoir déterminé la toxicité du noyau benzène, nous avons cherché comment elle variait, quand on remplace dans sa constitution un ou plusieurs atomes d'hydrogène par différents radicaux.

Nous avons ainsi déterminé la toxicité de 30 corps par injection intra-péritonéale chez le cobaye.

Tous ces corps donnent de l'hypothermie, et on peut admettre que cette action est due au noyau même du benzène.

Le benzène détermine de plus des convulsions et de l'hypotonie musculaire. La substitution d'un ou de deux radicaux *hydroxylés* (phénols et diphénols) rend ces phénomènes plus intenses. La substitution de radicaux *hydrocarburés* les diminue (toluène), ou les supprime totalement (éthylbenzène, xylène, etc.). La substitu-

tion du radical *carboxyle* (acide benzoïque, acides phtalliques) les supprime. La substitution simultanée, dans une même molécule, d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *hydrocarburé* les augmente (crésols). La substitution simultanée d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *carboxylé* les supprime (acide toluique).

Les modifications apportées à la toxicité du noyau benzène par la substitution d'un ou de plusieurs des radicaux que nous avons étudiés dépendent à la fois :

De la *nature du radical substitué :* le radical OH augmente la toxicité, le radical COOH la diminue ; les radicaux hydrocarburés de la série grasse ont une action qui varie en raison inverse de leur poids moléculaire. Lorsque dans une même molécule, les substitutions appartiennent à des radicaux différents, l'action physiologique du composé participe des propriétés que communique chacun de ces radicaux ;



De *son poids moléculaire:* pour les radicaux hydrocarburés de la série grasse, à mesure que croît le poids moléculaire du radical substitué, la toxicité diminue ;

Du *nombre des substitutions :* pour les radicaux hydrocarburés, la répétition d'une même substitution diminue la toxicité ; de plus, à poids moléculaire égal, c'est le radical bisubstitué qui est le moins toxique. Pour les dérivés hydroxylés, une double substitution augmente la toxicité, mais trois substitutions la diminuent. On peut dire d'une façon générale que, sauf l'exception des diphénols, la répétition d'une même substitution affaiblit l'action du noyau substitué ; *les corps plurisubstitués sont moins toxiques que les corps unisubstitués ;*

De la *position des substitutions :* dans les composés plurisubstitués, la toxicité varie suivant la position des substitutions, mais aucune règle ne permet de prévoir la toxicité des isomères de position.

On peut déduire de ces recherches quelques applications thérapeutiques ; c'est ainsi que dans le choix d'un antithermique on devra donner la préférence aux corps plurisubstitués, et écarter ceux dans lesquels l'action du radical OH ne sera pas contre-balancée par celle de radicaux atténuants.

Quant à la propriété qu'ont certains de ces corps de diminuer le tonus musculaire, elle pourrait être utilisée en thérapeutique, si elle n'était liée à l'action convulsivante. Néanmoins, on peut se demander si ce n'est pas à cette propriété que sont dus les bons effets du traitement du tétanos par l'acide phénique dans la méthode de Baccelli.

Classification des composés étudiés suivant leur toxicité moléculaire décroissante :

NOM DES SUBSTANCES	Toxicité par kilogr. d'animal (cobaye)	
	En poids en gr.	En molécules-grammes
Métacrésol : $C^6H^4(CH^3)(OH)$	0,10	0,000925
Paracrésol : $C^6H^4(CH^3)(OH)$	0,10	0,000925
Pyrocatéchine : $C^6H^4(OH)^2$	0,15	0,00136
Hydroquinone : $C^6H^4(OH)^2$	0,20	0,00181
Résorcine : $C^6H^4(OH)^2$	0,30	0,00272
Phénol : $C^6H^5(OH)$	0,30	0,00319
Orthocrésol : $C^6H^4(CH^3)(OH)$	0,36	0,00330
Toluène : $C^6H^5(CH^3)$	0,441	0,0047
Ethylbenzène : $C^6H^5(C^2H^5)$	0,5715	0,00539
Acide métatoluique : $C^6H^4(CH^3)(COOH)$	0,74	0,00543
Acide pyrogallique : $C^6H^3(OH^3)$	0,80	0,00634
Acide salicylique : $C^6H^4(COOH)(OH)$	0,90	0,0065
Acide orthotoluique : $C^6H^4(CH^3)(COOH)$	0,90	0,00661
Acide métaphtalique : $C^6H^4(COOH)^2$	1,30	0,0077
Phloroglucine : $C^6H^3(OH)^3$	1	0,00793
Benzène : C^6H^6	0,656	0,0084
Acide paratoluique : $C^6H^4(CH^3)(COOH)$	1,20	0,00882
Acide paraphtalique : $C^6H^4(COOH)^2$	1,60	0,0096
Acide orthophtalique : $C^6H^4(COOH)^2$	1,76	0,0106
Mésitylène : $C^6H^3(CH^3)^3$	1,303	0,01085
Cumène : $C^6H^5(C^3H^7)$	1,318	0,01098
Acide gallique : $C^6H^2(COOH)(OH)^3$	2,00	0,0111
Paraxilène : $C^6H^4(CH^3)^2$	1,19	0,01128
Acide benzoïque C^6H^5COOH	1,40	0,0114
Pseudocumène : $C^6H^3(CH^3)^3$	1,788	0,01324
Métaxylène : $C^6H^4(CH^3)^2$	1,428	0,01347
Paracymène : $C^6H^4(CH^3)(C^3H^7)$	2,162	0,01613
Orthoxylène : $C^6H^4(CH^3)^2$	1,9824	0,0187
Ac. métaoxybenzoïq. : $C^6H^4(OH)(COOH)$	2,80	0,0203
Ac. paraoxybenzoïq. : $C^6H^4(OH)(COOH)$	2	0,0217

Des embolies hydatiques de l'artère pulmonaire (65).

L'arrêt d'une vésicule hydatique dans le tronc ou dans les branches de l'artère pulmonaire donne lieu parfois à un syndrome clinique particulier, que j'ai décrit avec M. Jomier à propos d'un cas que nous avons eu l'occasion d'observer.

Ce syndrome présente deux variétés : dans l'une, la plus rare, les accidents évoluent en quelques jours ; nous n'en avons trouvé aucun exemple en dehors de notre observation personnelle. Chez notre malade, l'aspect clinique avait été celui d'une pneumonie ; il y avait eu un début brusque, une fièvre contiuue oscillant autour de 40°, des crachats colorés adhérant au vase ; seuls les signes physiques d'hépatisation pulmonaire manquaient. L'autopsie, en nous montrant l'existence d'une vésicule hydatique engagée dans la branche gauche de l'artère pulmonaire, nous expliqua la brusquerie du début et la dyspnée formidable. L'examen microscopique nous permit de constater, outre une congestion intense, des lésions de bronchite diffuse, avec de très nombreux pneumocoques disséminés dans l'exsudat. On comprend aisément que l'association d'une infection bronchique à pneumocoques et d'une embolie pulmonaire hydatique ait pu réaliser un tableau morbide rappelant celui de la pneumonie.

La deuxième variété constitue la forme traînante ; nous en avons relevé 12 observations dans la littérature médicale ; alors le début est en général brusque et rappelle celui de l'embolie pulmonaire habituelle ; la dyspnée est persistante et ne s'accompagne pas de signes stéthoscopiques bien nets ; les hémoptysies sont fréquentes, l'asystolie est le plus souvent l'aboutissant des accidents. La maladie évolue sous un aspect clinique qui rappelle tantôt la tuberculose pulmonaire chronique, tantôt une cardiopathie dont le diagnostic ne peut être précisé.

Si cette embolie peut revêtir des caractères si particuliers, c'est que la vésicule hydatique se comporte tout autrement que les autres embolies ; le plus souvent elle n'oblitère pas complètement le vaisseau dans lequel elle est engagée ; elle reste mobile dans la

lumière du canal et ne détermine pas la formation de caillots secondaires; aussi une petite quantité de sang peut passer entre la paroi et la vésicule, qui se laisse déprimer grâce à son élasticité. Le poumon n'est jamais le siège d'infarctus, il est seulement congestionné et œdémateux.

L'embolie hydatique de l'artère pulmonaire méritait donc bien d'être individualisée au point de vue nosologique; elle constitue un type morbide spécial; quand elle sera mieux connue, peut-être pourra-t-on en poser plus souvent le diagnostic.

Kyste hydatique suppuré et gazeux de l'arrière-cavité des épiploons (86).

Avec M. Lecène, j'ai observé un cas de kyste hydatique suppuré occupant la partie supérieure de l'abdomen. Le diagnostic avant l'opération avait été celui d'abcès sous-phrénique d'origine inconnue. Le rapide développement d'une voussure au niveau du creux épigastrique avait fait penser à l'existence de gaz dans la poche.

L'incision permit de reconnaître qu'il s'agissait d'un kyste hydatique suppuré et gazeux siégeant dans l'arrière-cavité des épiploons. Après drainage de l'abcès, la poche se referma et le malade guérit.

L'examen bactériologique du pus montra la présence de deux microbes : l'un strictement anaérobie, identique au *Staphylococcus parvulus* de Veillon et Zuber, l'autre beaucoup plus abondant, aérobie et anaérobie, constitue une espèce nouvelle ; je lui ai consacré un travail spécial (V. p. 95).

Dictionnaire des termes techniques de médecine (27, 40, 67, 100, 125).

Sous ce titre, j'ai publié, avec M. V. Delamare, un dictionnaire dans lequel nous avons réuni tous les termes employés en médecine, en particulier les noms des maladies, des symptômes cliniques et des lésions anatomiques ; chacun de ces termes est accompagné de son étymologie et expliqué en une phrase aussi concise

que possible. On sait combien le langage médical a acquis de complexité depuis quelques années ; de plus, l'habitude de donner aux symptômes et aux lésions le nom de l'auteur qui les a décrits a augmenté la terminologie médicale ; en fixant le sens exact de chaque mot, en expliquant les expressions dans lesquelles entrent des noms propres, nous avons pensé être utile aux médecins et aux étudiants. Notre maître, M. Roger, a bien voulu écrire une préface pour cet ouvrage.

Dans une deuxième édition, publiée un an après la première, nous avons pu ajouter les expressions nouvellement créées et un certain nombre de mots qui nous avaient échappé la première fois et compléter ainsi l'ouvrage.

Une troisième édition parue en 1905 fut mise au courant de la science et augmentée de 64 pages.

Une quatrième édition parue en 1908, fut augmentée de 54 pages sur la précédente ; une cinquième édition parut en 1912.

En 1907, cet ouvrage a été traduit en espagnol ; cette traduction eut une deuxième édition en 1912.

Dictionnaire de médecine de Littré et Gilbert (83, 92).

Avec mon maître, le professeur Gilbert, j'ai fait une revision complète du *Dictionnaire de médecine* de Littré et Robin. Cet ouvrage a été publié en plusieurs fascicules ; la plupart des articles ont été modifiés ; quelques-uns ont été complètement remaniés ; beaucoup enfin sont entièrement nouveaux.

Un nouveau cas d'oospore pulmonaire à forme de bronchectasie (120).

J'ai observé, avec M. Bory, un cas de dilatation bronchique que nous avons pu rattacher à l'oosporose pulmonaire grâce à l'examen des crachats et à la recherche de la déviation du complément.

L'ensemencement des produits expectorés nous permit, en effet, de mettre en évidence dans les crachats une oospora se rapprochant beaucoup morphologiquement de *l'oospora pulmonalis*, mais en

différant par quelques caractères particuliers : en effet, le germe que nous avons isolé ne prend pas le Gram, et se développe difficilement sur gélose inclinée.

Pour démontrer la valeur pathogène de cet organisme nous avons recherché la réaction de fixation en prenant comme antigène une sur culture en bouillon maltosé, centrifugé et lavé à l'eau physiologique. Nous pûmes mettre ainsi en évidence dans le sérum de notre malade l'existence d'une sensibilisatrice spécifique vis-à-vis de l'oospora qui végétait dans ses poumons.

Tubercule solitaire du cervelet (123).

J'ai rapporté avec M. Thiers l'observation d'une femme atteinte de tubercule solitaire du cervelet. Pendant la vie, l'existence de céphalée, d'affaiblissement de la force musculaire du côté gauche, l'exagération des réflexes tendineux du même côté, la diminution de la sensibilité à gauche, la dilatation et l'immobilité de la pupille gauche, la tendance marquée à la chute en arrière et à gauche, le nystagmus, la déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite nous avaient fait penser à une tumeur des centres encéphaliques et probablement du cervelet. La ponction lombaire montra que le liquide céphalo-rachidien était normal et ne présentait pas de lymphocytose.

L'autopsie permit de reconnaître l'existence d'un tubercule volumineux situé dans le lobe gauche du cervelet et contenant de très nombreux bacilles de Koch, virulents pour le cobaye. Les sommets des deux poumons présentaient des lésions tuberculeuses, dont nous avions reconnu d'ailleurs l'existence pendant la vie.

Opération de Freund chez un emphysémateux de 18 ans. Résultat favorable (124).

J'ai observé un emphysémateux jeune, âgé de 18 ans, présentant des poussées de bronchite à répétition ; l'examen stéthoscopique et l'étude des crachats ne révélaient pas de signes de tuberculose. Aussi ai-je pensé que l'opération de Freund était particuliè-

rement indiquée dans ce cas. Pratiquée par M. Baudet, elle fut suivie d'un résultat particulièrement favorable ; revu six mois plus tard, le malade se trouvait grandement amélioré et ne présentait plus de poussées de bronchite.

Toxicité des extraits de foie et de rein normaux et autolysés (134).

Si, comme on l'admet généralement, l'autolyse aseptique reproduit *in vitro* le processus de désintégration qui se passe constamment au sein des tissus, on conçoit tout l'intérêt qui s'attache à l'étude de la toxicité des produits ainsi formés. Aussi ai-je repris cette étude avec M. Bory, en comparant constamment la toxicité d'organes frais et d'organes autolysés, les extraits étant préparés dans les deux cas suivant la même méthode.

Nous avons ainsi reconnu que la toxicité du foie autolysé est à peine supérieure à celle de l'organe frais. Après 7 jours d'autolyse, il faut 19 gr. 4 de foie par kilogramme pour tuer le lapin en injection intraveineuse, alors que l'organe employé à l'état frais tue le lapin à la dose de 21 à 22 grammes par kilogramme ; dans les deux cas l'action coagulante de l'extrait de foie est empêchée par une injection préalable d'une dose suffisante d'extrait de sangsue.

Le rein soumis à l'autolyse perd son pouvoir coagulant ; mais sa toxicité augmente notablement ; à l'état frais une dose de 5 grammes par kilogramme ne détermine la mort qu'au bout de 5 jours ; après une autolyse de 7 jours, des doses de 2 à 4 grammes suffisent pour faire succomber immédiatement l'animal.

Action des liquides isotoniques et des liquides isovisqueux en injections intra-vasculaires. Influence de la néphrectomie (127, 128, 135).

Dans une série de recherches entreprises avec M. Roger, nous avons étudié l'action des injections des liquides isotoniques et des liquides isovisqueux en injections intra-veineuses et aussi en injections intra-artérielles, tant chez le lapin normal que chez le lapin néphrectomisé.

Pour faire ces injections, nous avons fait construire un appa-

reil permettant d'introduire le liquide sous une pression constante et à une température constante ; la pression du liquide peut être augmentée ou diminuée en élevant plus ou moins l'appareil sur un châssis gradué.

Nous avons ainsi injecté soit du liquide de Locke, soit une solution salée et saccharosée isotonique dans les veines d'un lapin normal ; nous avons recherché l'action produite par ces injections sur les sécrétions urinaire et biliaire, sur la pression et la dilution sanguines ; nous avons aussi mesuré la vitesse de l'écoulement suivant les différents moments de l'injection. Nous avons reconnu ainsi que 50 p. 100 du liquide injecté s'échappe par les urines et 17 p. 100 par la voie pulmonaire, tandis que 30 p. 100 est retenu dans l'organisme. Toute la quantité retenue ne reste pas dans le sang ; la numération des globules rouges indique que la masse sanguine s'accroît seulement de 17 à 20 p. 100 et cette dilution n'augmente pas quelle que soit la dose injectée. Pendant ce temps, la pression artérielle ne subit que de légères modifications ; aussi la vitesse de l'écoulement augmente-t-elle avec la durée de l'injection. Quant à la sécrétion biliaire, elle ne paraît pas influencée par l'expérience.

Si ce même liquide isotonique est injecté à un lapin néphrectomisé, une partie s'élimine par l'intestin grêle ; la sécrétion biliaire augmente dans des proportions très légères, mais l'exhalation pulmonaire est moins élevée que chez les lapins normaux. Aussi la quantité d'eau retenue dans l'organisme est considérable ; elle atteint 88, 3 p. 100 de la dose introduite. Cette eau s'accumule dans les différents organes, foie, poumons, muscles et en particulier dans le tissu conjonctif qui est infiltré et distendu. La dilution sanguine est plus marquée que dans les conditions normales. Quant à la pression, elle reste longtemps stationnaire ; parfois elle augmente un peu à la suite de l'introduction d'une grande quantité de liquide ; plus souvent elle diminue et la vitesse de l'écoulement augmente à mesure que se poursuit l'expérience. Fait remarquable, malgré l'introduction d'une énorme quantité de liquide isotonique, jamais nous n'avons observé chez le lapin néphrectomisé de poussée d'œdème pulmonaire.

Les liquides isovisqueux introduits dans la circulation générale du lapin se comportent tout autrement que les liquides isotoniques ils ne passent que difficilement à travers les parois vasculaires ; aussi l'élimination rénale ne peut-elle se produire. La mort est la conséquence immédiate de l'injection dès que la quantité introduite atteint 160 à 200 centimètres cubes par kilogramme ; elle est due à l'œdème pulmonaire. La pression sanguine s'élève légérement au début (fig. 20), puis elle s'abaisse de 2 à 3 centimètres ; elle remonte et dépasse le niveau primitif au moment où se produit la poussée d'œdème terminal. La dilution sanguine est très marquée, surtout quand le liquide a été rendu visqueux au moyen de la gomme arabique ; elle l'est moins si on a employé la géla-

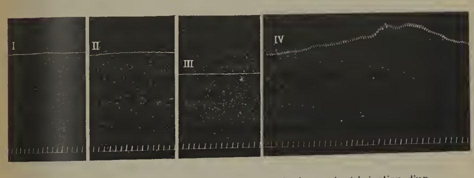


Fig. 20. — Tracé de la pression artérielle d'un lapin pendant injection d'un liquide isovisqueux. — I, pression initiale ; variations de la pression après 100 centimètres cubes (II), après 200 (III) et à la fin de l'injection après 285 centimètres cubes (IV).

tine ; la masse totale du sang peut-être doublée et même triplée. A l'autopsie on constate de nombreuses hémorragies dans les différents organes et tissus.

Les lapins privés de leurs reins supportent le sérum isovisqueux à peu près comme les lapins normaux ; ce qui se conçoit aisément, puisque le rein ne peut éliminer le liquide introduit. Le tracé de la pression artérielle est le même dans les deux cas ; la dilution sanguine augmente à mesure que le liquide pénètre. La mort arrive avec des phénomènes d'œdème pulmonaire ; l'autopsie

montre l'absence d'infiltration œdémateuse des tissus et l'existence de nombreuses hémorragies.

Si, au lieu de prendre comme voie d'introduction sur veine périphérique, on choisit une artère, on reconnaît que le sérum de Loek est aussi bien supporté par cette voie que par l'autre.

Chez les lapins néphrectomisés, l'intestin sert, dans les deux cas, à évacuer une partie du liquide ; la majeure partie passe dans le tissu conjonctif. La pression artérielle est remarquablement peu influencée par ces injections ; tout au début, elle s'élève légèrement ; plus tard elle s'abaisse dans de petites proportions ; malgré cet abaissement, le liquide éprouve de plus en plus de difficulté à s'écouler à mesure que l'expérience se prolonge ; il est probable que la résistance opposée par l'animal à l'entrée du liquide tient au gonflement général des tissus.

Ainsi ces deux phénomènes, élévation de la pression artérielle et œdème aigu du poumon, peuvent être reproduits chez l'animal par l'injection d'un liquide dans le système circulatoire, mais c'est à la condition que le liquide employé soit isovisqueux. Les solutions salées isotoniques sont incapables de les provoquer, même quand les reins ont été enlevés.

La pléthore n'est dangereuse que si le liquide accumulé est doué d'une certaine viscosité.

TABLE DES MATIÈRES

3567. — Tours, imprimerie E. Arrault et Cie.